

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

CLARICE GOMES E SOUZA DABÉS

**ADESÃO E PERSISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM AGENTES
BIOLÓGICOS FORNECIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
PARA DOENÇAS REUMÁTICAS EM MINAS GERAIS**

Belo Horizonte
2014

CLARICE GOMES E SOUZA DABÉS

**ADESÃO E PERSISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM AGENTES
BIOLÓGICOS FORNECIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
PARA DOENÇAS REUMÁTICAS EM MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte
2014

D111a Dabés, Clarice Gomes e Souza.
Adesão e persistência ao tratamento com agentes biológicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde para doenças reumáticas em Minas Gerais / Clarice Gomes e Souza Dabés. – 2014.
122 f. : il.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Atenção farmacêutica – Teses. 2. Doenças reumáticas – Teses. 3. Medicamentos – Utilização – Teses. 4. Gerenciamento da Terapia Medicamentosa – Teses. 5. Serviços farmacêuticos – Teses. 6. Terapia biológica – Teses. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.14



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA



FOLHA DE APROVAÇÃO

ADESÃO E PERSISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM AGENTES BIOLÓGICOS FORNECIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PARA DOENÇAS REUMÁTICAS EM MINAS GERAIS

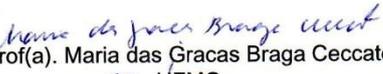
CLARICE GOMES E SOUZA DABÉS

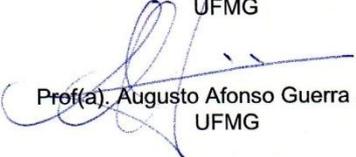
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA

Aprovada em 28 de abril de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Francisco de Assis Acúrcio - Orientador
UFMG


Prof(a). Claudia Garcia Serpa Osorio De Castro
ENSP/FIOCRUZ


Prof(a). Maria das Graças Braga Ceccato
UFMG


Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior
UFMG

Belo Horizonte, 28 de abril de 2014.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo exemplo de vida e apoio incondicional.

Ao Professor Francisco pelo aprendizado e acolhida.

Aos meus irmãos, tias e primos pelo carinho e incentivo.

Aos queridos amigos da graduação que continuam sempre presentes em todos os momentos.

Aos amigos da pós-graduação pelas trocas de conhecimento.

À Secretaria de Estado de Saúde pela parceria e disponibilidade dos dados.

Aos amigos da Farmácia de Medicamentos de Alto Custo, local de início desse trabalho, pelo incentivo e amizade.

Aos novos amigos do René Rachou pelo apoio e por tornar os dias mais agradáveis.

Ao Pablo, pela paciência e companheirismo.

Aos professores e funcionários do Departamento de Farmácia Social, dos Programas de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica e em Ciências Farmacêuticas por possibilitarem a realização desse trabalho.

A todos que contribuíram de alguma forma para que este trabalho fosse concluído.

RESUMO

Com esse estudo, teve-se como objetivo mensurar a não adesão e a não persistência ao tratamento com medicamentos biológicos em pacientes portadores de doenças reumáticas atendidos pelo Sistema Único de Saúde de Minas Gerais, bem como identificar fatores associados a esses eventos. Trata-se de um estudo prospectivo não concorrente a partir de registros de fornecimento de medicamentos. Foram incluídos pacientes adultos portadores de artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) ou espondilite anquilosante (EA) que iniciaram o tratamento em 2011 com adalimumabe ou etanercepte. A não adesão e a não persistência foram avaliadas durante um ano após a data da primeira prescrição. A não adesão foi avaliada por meio da medida proporção de dias cobertos (PDC), sendo considerados não aderentes pacientes que apresentaram $PDC < 0,8$. A não persistência foi apresentada de forma dicotômica baseada nos intervalos de interrupção da terapia e em forma de curva de probabilidade de persistência, que descreve o nível de persistência ao longo do período. Utilizou-se a técnica de regressão logística para avaliar os resultados dicotômicos e análise de sobrevivência para estimar o nível de persistência. Em 2011, 1174 pacientes iniciaram o tratamento com adalimumabe ou etanercepte, dos quais 64,6% eram portadores de AR; 8,4% de AP e 27,0% de EA. A mediana da idade foi de 49 anos, sendo pacientes com AR mais velhos que os demais. A maioria dos pacientes com AR era do sexo feminino enquanto mais da metade com EA era do sexo masculino. O adalimumabe foi o medicamento mais utilizado. Durante o período de seguimento, a não adesão encontrada foi de 34% e a não persistência de 21,2%. Os fatores idade mais jovem (19-39 anos comparada a 50-58 anos), sexo feminino, diagnóstico de artrite reumatoide, início de tratamento com etanercepte e troca entre biológicos foram associados à menor adesão. O sexo feminino foi o único fator associado à maior probabilidade de não persistência. Os fatores associados de adesão e persistência devem ser considerados com limitações, uma vez que não se avalia a resposta clínica. Durante o período, apenas 2% dos pacientes trocaram de biológico. Dentre os pacientes que não persistiram ao tratamento, 27,4% voltaram a utilizar o biológico inicial após intervalo de 60 dias sem medicamento. A não adesão ao tratamento encontrada foi relativamente alta, assim como também é apontada em estudos de outros países. Por outro lado, a não persistência foi menor. Sugere-se

que a adesão à terapia poderia ser melhorada. O acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes nas unidades de dispensação pode aprimorar a qualidade do uso do medicamento, além de auxiliar na identificação de potenciais reações adversas. O entendimento de fatores relacionados à adesão e à persistência com biológicos nas doenças reumáticas é necessário como primeiro passo para intervenções efetivas com o intuito de aumentar os comportamentos de adesão e a continuidade de tratamento e diminuir o risco de respostas terapêuticas inadequadas.

Palavras-chave: Adesão à medicação; persistência; terapia biológica; doenças reumáticas.

ABSTRACT

The aim of this study was to measure nonadherence and nonpersistence to biological therapy in patients with rheumatic diseases treated in the National Health System in Minas Gerais State, as well as factors associated with these events. This was a non-concurrent cohort study from administrative databases (pharmacy records). Cohort was composed of 3 patients groups: rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) who had newly initiated adalimumab or etanercept in 2011. Patient nonadherence and nonpersistence were assessed during 1 year after the first dispensing. Non-adherence was assessed by measuring the proportion of days covered (PDC), and considered nonadherent patients if $PDC < 0.8$. The nonpersistence was presented dichotomously based on intervals and in curve describing the persistence level in a time period. Multivariate logistic regression was used to assess dichotomous outcomes and drug survival analyses to estimate persistence. A total of 1174 patients who had newly initiated adalimumab or etanercept in 2011 were included. Of the total patients, 64.6 % were diagnosed with RA, 8.4% PsA and 27.0% AS and all groups had median age of 49 years. RA patients were older and a larger proportion of RA patients were women. More than half of patients with AS were male. Adalimumab was prescribed more often. During follow-up, 34% of patients were nonadherent and 21.2% nonpersistent. Factors such as younger age (19-39 years compared to 50-58 years), female gender, diagnosis of RA, early treatment with etanercept and switching of medication were associated to poor medication adherence. Female sex was significant predictor of nonpersistence. Although important, the nonadherence and nonpersistence factors might have limitations since there was no clinical evaluation associated with them. During this study course, only 2% of the patients switched medications. Of nonpersistent patients, 27.4% restarted the therapy after stopped for 60 days. Nonadherence rate was similar to results from another countries. On the other hand, nonpersistence was lower suggesting that adherence could be improved. A better patient pharmacotherapy follow-up could improve the quality of drug use, as well as help to identify adverse effects related to biological therapy. Putting together, understanding the factors associated with nonadherence and nonpersistence in rheumatic diseases treatment are a first step to efficient interventions and will

contribute to increase treatment continuation, improve adherence behavior and reduce inadequate drug intervention.

Keywords: Medication adherence; persistence; biological therapy; rheumatic diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Medicamentos biológicos e seus mecanismos de ação.....	23
Quadro 2 - Medicamentos fornecidos pelo CEAF por diagnóstico em 2011 e 2012	33
Figura 1 - Período do estudo	46
Figura 2 - Exemplo de períodos de dias cobertos com medicamento sem ajuste	48
Figura 3 - Exemplo de períodos de dias cobertos com medicamento após ajuste	48
Figura 4 - Número de pacientes incluídos e excluídos no banco de dados.....	52
Figura 5 - Mapa Perceptual via Análise de Correspondência das variáveis doença e faixa etária	55
Figura 6 – Distribuição da variável idade por sexo e doença	55
Figura 7 – Razão de chance para não adesão ao tratamento nos modelos univariados ...	59
Figura 8 – Curva de probabilidade de persistência geral ao tratamento biológico estimada pelo Kaplan-Meier dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012	64
Figura 9 – Curva de probabilidade de persistência por faixa etária ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012	64
Figura 10 - Curva de probabilidade de persistência por sexo ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012	65
Figura 11 - Curva de probabilidade de persistência por doença ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012	65
Figura 12 - Curva de probabilidade de persistência por medicamento ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012.....	66
Figura 13 - Curva de probabilidade de persistência por faixa de IDH ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cálculo dos dias de fornecimento dos biológicos adalimumabe e etanercepte conforme apresentação farmacêutica, dose preconizada e quantidade dispensada	49
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes atendidos com os biológicos adalimumabe e etanercepte por CID-10 - Minas Gerais, 2011	53
Tabela 3 - Características dos pacientes que iniciaram o uso dos biológicos adalimumabe e etanercepte em 2011 por diagnóstico, SUS/MG	54
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes que iniciaram o uso de adalimumabe e etanercepte no ano de 2011 por macrorregião de saúde, SUS/MG.....	57
Tabela 5 - Análise univariada da associação de variáveis selecionadas e não adesão ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012	58
Tabela 6 - Modelo de regressão logística para análise da não adesão ao tratamento de doenças reumáticas com biológicos em pacientes no início do tratamento - Minas Gerais, 2011-2012	60
Tabela 7 - Distribuição da não adesão e da não persistência ao tratamento biológico em pacientes com doenças reumáticas, SUS-MG	61
Tabela 8 - Análise univariada da associação entre as variáveis e a não persistência ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012	62
Tabela 9 - Modelo de regressão logística para análise da não persistência ao tratamento de doenças reumáticas com biológicos em pacientes que iniciaram o tratamento em 2011, SUS/MG	63
Tabela 10 - Análise univariada da associação entre as variáveis e o risco relativo bruto de não persistência ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012.	67
Tabela 11 - Modelo de regressão de Cox para análise da persistência ao tratamento de doenças reumáticas com biológicos em pacientes que iniciaram o tratamento em 2011, SUS/MG	68
Tabela 12 - Distribuição da troca de biológico conforme adesão e persistência ao tratamento em pacientes com doenças reumáticas. SUS-MG, 2011-2012	68
Tabela 13 - Frequência dos eventos troca e retratamento entre pacientes não persistentes. SUS-MG, 2011-2012	69

LISTA DE SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-CCP	Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
AP	Artrite psoriásica
AR	Artrite reumatoide
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª edição
EA	Espondilite anquilosante
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Fator reumatoide
HLA	Antígeno leucocitário humano
IgG1	Imunoglobulina G subclasse 1
IL	Interleucinas
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MPR	<i>Medication Possession Ratio</i> (Razão de posse do medicamento)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDC	<i>Proportion of days covered</i> (Proporção de dias cobertos)
PCR	Proteína C reativa
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SES/MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SIGH	Sistema de Gestão e Informação Hospitalar
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Doenças reumáticas	16
2.2 Tratamento.....	20
2.3 Fornecimento do tratamento biológico no âmbito do SUS	31
2.4 Adesão e persistência ao tratamento com agentes biológicos	35
2.5 Troca de medicamento	42
3 OBJETIVOS	44
3.1 Objetivo geral.....	44
3.2 Objetivos específicos:.....	44
4 MÉTODOS	45
4.1 Desenho	45
4.2 População	45
4.3 Eventos	46
4.4 Fatores associados	50
4.5 Análise Estatística.....	50
4.6 Aspectos Éticos	51
5 RESULTADOS	52
5.1 Descrição da população estudada	52
5.2 Não adesão.....	57
5.3 Não persistência.....	61
5.4 Troca de medicamento	68
5.5 Retratamento	69
6 DISCUSSÃO	70
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
ANEXO A – Mapa da distribuição das regiões de saúde em macrorregiões no estado de Minas Gerais	98
ANEXO B - Relação de Exames para Solicitação de Medicamentos para tratamento da Artrite Reumatoide no SUS/MG	99
ANEXO C - Relação de Exames para Solicitação de Medicamentos para tratamento da Artrite Psoriásica no SUS/MG	100

ANEXO D - Relação de Exames para Solicitação de Medicamentos para tratamento da Espondilite Anquilosante no SUS/MG.....	101
ANEXO E - Parecer de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	102
ANEXO F – Comprovante de submissão do artigo à Revista de Saúde Pública	103
APÊNDICE – Manuscrito submetido à Revista de Saúde Pública.....	104

1 INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA) são doenças autoimunes inflamatórias crônicas associadas à destruição e deformidades das articulações (SALAFFI *et al.*, 2009).

A artrite reumatoide é uma doença articular caracterizada pelo acometimento da membrana sinovial das articulações periféricas. É uma doença sistêmica, pois, além das articulações, pode afetar tecidos e órgãos como pulmão, coração, olhos, vasos sanguíneos e pele (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). A prevalência mundial é de 0,4 a 1,9%. No Brasil, existem poucos estudos de prevalência, mas estima-se que seja entre 0,2 e 1,0% (MARQUES NETO *et al.*, 1993; SENNA *et al.*, 2004). Sua etiologia é desconhecida. Acomete predominantemente mulheres na faixa etária de 30-50 anos (MOTA *et al.*, 2012) e está associada à incapacidade progressiva e mortalidade precoce (GRIJALVA *et al.*, 2007).

A artrite psoriásica e a espondilite anquilosante são classificadas no grupo das espondiloartrites, que reúne doenças que compartilham características, tais como artrite envolvendo o esqueleto axial com dor lombar inflamatória, uveíte, envolvimento dermatológico e gastrintestinal e associação genética com o antígeno leucocitário humano (HLA) B27 (BAKLAND; NOSSENT, 2013).

A artrite psoriásica apresenta prevalência mundial bastante variada, podendo chegar a 420 casos por 100.000 pessoas (0,42%). Geralmente, ocorre na quarta e quinta décadas de vida, mas pode atingir crianças e idosos. É uma doença heterogênea em virtude de seus amplos fenótipos de envolvimento articular (periférico e axial) e, também, pelo seu espectro de manifestações extra-articulares que, além de pele e unhas, compreendem dactilites (inflamação de todo o dedo) e entesopatias (inflamações nas inserções dos tendões e/ou ligamentos nos ossos) (GOSSEC *et al.*, 2012). Em mais da metade dos casos, é consequência de psoríase de longa duração (DHIR; AGGARWAL, 2013). Afeta igualmente ambos os sexos, exceto em subtipos específicos, com predomínio do sexo feminino na forma poliarticular simétrica e do sexo masculino na forma espondilítica (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

A espondilite anquilosante possui prevalência que varia de 0,1% a 1,4% em estudos de diversos países (BRAUN; SIEPER, 2007). Possui origem imunológica com padrão familiar e acomete predominantemente o esqueleto axial, podendo também afetar as articulações periféricas e ênteses, principalmente de membros inferiores. Tem associação significativa com o antígeno de histocompatibilidade HLA B27. Entre os pacientes com EA, cerca de 70% são positivos para esse antígeno (GALLINARO *et al.*, 2010). É predominante no sexo masculino e no adulto jovem entre a segunda e a quarta décadas de vida (VAN DER LINDEN; VAN DER HEIDE, 1998; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

O tratamento dessas artrites inflamatórias mudou de forma significativa com o advento de medicamentos biológicos. Esses medicamentos auxiliaram na diminuição do processo inflamatório e na inibição do dano estrutural progressivo. Os medicamentos biológicos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) mais utilizados são adalimumabe, etanercepte e infliximabe (BONAFEDE *et al.*, 2012).

No sistema de saúde público brasileiro, o fornecimento de medicamentos biológicos para o tratamento de doenças reumáticas é relativamente recente. O primeiro agente biológico introduzido no elenco de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) foi o infliximabe (BRASIL, 2002b). Inicialmente esse medicamento foi autorizado apenas para o tratamento de artrite reumatoide. Em 2006, os biológicos etanercepte e adalimumabe também foram incluídos para essa doença. Para o tratamento da artrite psoriásica e espondilite anquilosante, os agentes biológicos se tornaram disponíveis a partir de 2010.

Para atingir resultados desejáveis com a terapia aos biológicos, assim como em outras doenças crônicas, a adesão e a persistência do paciente ao tratamento são fatores fundamentais (CURKENDALL *et al.*, 2008).

A baixa adesão e a não persistência ao tratamento, devido a fatores como inefetividade e efeitos adversos, pode comprometer os potenciais benefícios terapêuticos dos medicamentos biológicos, contribuindo para falha do tratamento, progressão da doença e necessidade de tratamento mais agressivo. Tratamentos incompletos fornecem pouco ou nenhum benefício e os custos dos tratamentos,

mesmo que parciais, são elevados e comprometem os limitados recursos de saúde (BLUM; KOO; DOSHI, 2011).

Diversos fatores podem interferir na adesão e na persistência à terapia medicamentosa, como características socioeconômicas, relacionadas ao sistema de saúde, ao paciente, à doença e ao medicamento (OMS, 2003).

Nesse contexto, estudos que visem avaliar o perfil de utilização dessas novas opções terapêuticas, enfocando a adesão e a persistência ao tratamento, podem ser úteis ao planejamento e organização das ações e serviços de saúde direcionados aos pacientes com doenças reumáticas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doenças reumáticas

2.1.1 Artrite Reumatoide

A etiologia da artrite reumatoide não é totalmente esclarecida. Entretanto, muitos estudos demonstraram a influência de diversos fatores, incluindo genéticos, ambientais, hormonais e infecciosos no desenvolvimento da doença. A influência genética estimada é de cerca de 60% (MacGREGOR *et al.*, 2000).

Na AR, a inflamação é mediada pela ativação de linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e outras células do sistema imune. A interação entre esses tipos de células conduzem a expressão de quimiocinas, metaloproteinases e citocinas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e de várias interleucinas (IL). A interação dos linfócitos e citocinas inflamatórias com as células hospedeiras, tais como fibroblastos, osteoclastos e condrócitos, leva à destruição do osso e da cartilagem (SINGH *et al.*, 2009).

O alvo mais comum nessa doença é a membrana sinovial, que normalmente é uma estrutura relativamente acelular, com uma delicada camada interna (íntima). Na AR, a membrana sinovial caracteriza-se por uma neoformação vascular importante e infiltrado de linfócitos T CD4+, linfócitos B e macrófagos, formando um tecido chamado *pannus*. A hiperplasia sinovial é resultado de um aumento acentuado de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos e macrófagos. Enzimas degradativas localmente expressas, incluindo as metaloproteinases, proteases de serina e agrecanases, digerem a matriz extracelular e destroem as estruturas articulares (FIRESTEIN, 2003; BRENNAN; McINNIS, 2008).

O diagnóstico da AR é estabelecido com base em exames clínicos, laboratoriais e radiográficos. Nenhum desses exames isoladamente confirma o diagnóstico. O diagnóstico na fase inicial da doença pode ser dificultado devido à ausência de alterações sorológicas e radiográficas (MOTA *et al.*, 2011).

As manifestações clínicas podem ser divididas em articulares e extra-articulares. A principal característica das manifestações articulares é a inflamação da sinóvia, o que resulta em dor, inchaço e limitação dos movimentos. São características da artrite na AR o acometimento articular, artrite de mãos e punhos, simetria, artrite cumulativa ou aditiva e rigidez matinal. Dentre as extra-articulares, são observadas, com maior frequência, manifestações cutâneas, oculares, pleuropulmonares, cardíacas, hematológicas, neurológicas e osteometabólicas (MOTA *et al.*, 2011).

Os exames laboratoriais mais utilizados para medir a atividade da doença na fase aguda são as provas de atividade inflamatória: velocidade de hemossedimentação (VHS) e dosagem de proteína C reativa (PCR). Também são usados os testes de autoanticorpos como potenciais marcadores de diagnóstico, como fator reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (MOTA *et al.*, 2011; ALETAHA *et al.*, 2010).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, *American College of Rheumatology*) estabeleceu critérios de diagnóstico para a identificação dos pacientes com AR em 1987. Em 2010, foram estabelecidos novos critérios pelo ACR em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, *European League Against Rheumatism*) com enfoque na fase precoce da doença (ALETAHA *et al.*, 2010).

Conforme a classificação da ACR de 1987, o diagnóstico da AR baseia-se na presença de, no mínimo, quatro entre sete critérios estabelecidos. Os critérios incluem presença de rigidez matinal prolongada (duração de pelos menos uma hora), artrite em três ou mais áreas articulares (edema de tecidos moles), artrite da articulação das mãos ou punhos, artrite simétrica com comprometimento simultâneo bilateral, nódulos reumatoides (nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justarticulares), fator reumatoide sérico e alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos) (ARNETT *et al.*, 1988).

A classificação mais recente, elaborada pelo ACR em colaboração com a EULAR, estabeleceu critérios para a AR baseados em pontos, sendo o diagnóstico definido

quando o somatório dos critérios é de pelo menos seis em dez pontos. Os critérios são divididos em quatro categorias: envolvimento das articulações (0 a 5 pontos), sorologia (0 a 3 pontos), reagentes de fase aguda (0 a 1 ponto) e duração dos sintomas (0 a 1 ponto). Para que os pacientes sejam classificados por esses critérios, eles devem apresentar sinovite clínica em pelo menos uma articulação que não seja justificada por outra causa (ALETABA *et al.*, 2010).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR (BRASIL, 2013b) optou por manter as duas classificações: os critérios mais estudados, de 1987, e os mais sensíveis para os casos iniciais, de 2010, com base na importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado dos casos iniciais de AR.

2.1.2 Artrite Psoriásica

A artrite psoriásica é uma doença autoimune poligênica, de etiologia indefinida, na qual linfócitos T CD8+ e citocinas derivadas do linfócito T desempenham papel central. A ocorrência dessa doença está ligada a uma suscetibilidade genética complexa, associada a fatores ambientais e mecanismos imunológicos. O papel dos fatores genéticos é evidente visto a forte hereditariedade da doença (CANTINI *et al.*, 2010).

Existem vários critérios para o diagnóstico da artrite psoriásica. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) reforça que os critérios de diagnóstico mais utilizados são os do grupo CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (CARNEIRO *et al.*, 2013). Por essa classificação, os pacientes devem apresentar doença inflamatória articular e pontuação de pelo menos 3 nos demais critérios. Os critérios são divididos em cinco categorias: psoríase (psoríase atual: 2 pontos; histórico pessoal ou familiar: 1 ponto), distrofia ungueal (1 ponto), fator reumatoide negativo (1 ponto), dactilite (1 ponto) e radiografia de mãos e pés com evidência radiológica de proliferação óssea (1 ponto) (TAYLOR *et al.*, 2006).

2.1.3 Espondilite Anquilosante

A causa da espondilite anquilosante, assim como de outras espondiloartrites, é desconhecida. Os dois elementos centrais que devem ser esclarecidos são a inflamação e a nova formação óssea, especialmente na coluna vertebral. Embora a inflamação seja supostamente desencadeante de nova formação óssea, não há correlação estreita entre inflamação e osteoproliferação. Há uma forte influência de fatores genéticos na EA, sendo que cerca de um terço dessa influência é explicado pelo HLA B27 (BRAUN; SIEPER, 2007).

Os locais mais comuns de inflamação na EA incluem as articulações sacroilíacas, ênteses, corpos vertebrais adjacentes aos discos intervertebrais, membrana sinovial das articulações periféricas, trato gastrointestinal e o olho. Na sacroilíte precoce, há presença de sinovite com alterações na medula óssea com conseqüente formação de *pannus* e tecido de granulação. Os linfócitos T (CD4>CD8) e macrófagos CD68+ são acompanhados por proliferação de fibroblastos e neovascularização, e há superexpressão de TNF- α . A ossificação endocondral resulta em anquilose óssea (SMITH; MARKER-HERMANN; COLBERT, 2006).

Para o diagnóstico da Espondilite Anquilosante, a classificação pelos critérios modificados de Nova Iorque é adequada para os pacientes com doença estabelecida. Essa classificação combina critérios clínicos e radiográficos. Os critérios clínicos são: dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso; limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital; expansão torácica diminuída corrigida para idade e sexo. Os critérios radiográficos são: sacroilíte bilateral, graus 2 a 4; sacroilíte unilateral, graus 3 ou 4. Define-se que a espondilite anquilosante está presente se um critério radiológico está associado a pelo menos um critério clínico (VAN DER LINDEN; VALKENBURG; CATS, 1984).

Entretanto, essa classificação possui limitações de diagnóstico na fase inicial da doença (RUDWALEIT *et al.*, 2009a). Os critérios da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS), de 2009, permitem a inclusão de pacientes com inflamação ainda sem destruição óssea. Essa nova classificação

propõe agrupar todos os pacientes portadores de espondiloartrites com envolvimento predominantemente axial por “espondiloartrite axial”. Os pacientes que não apresentarem sacroiliíte radiográfica definida serão incluídos e referidos como portadores de “espondiloartrite axial pré-radiográfica” ou “espondiloartrite axial não radiográfica” para enfatizar o fato de que as alterações radiográficas ainda não estão presentes, mas podem aparecer ao longo do tempo. A ASAS publicou, recentemente, critérios de classificação para pacientes portadores de espondiloartrites em geral e com predomínio de manifestações periféricas em separado dos critérios adotados para as manifestações axiais (RUDWALEIT *et al.*, 2011).

De acordo com a SBR, atualmente, essa nova classificação que diferencia pacientes com espondiloartrites axiais e periféricas é a que contém o melhor grupo de critérios (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013).

Os novos critérios para classificação da espondiloartrite axial estabelecem que os pacientes devem apresentar dor lombar inflamatória por mais de três meses e ter idade inferior a 45 anos como requisitos básicos. Além desses requisitos, deve haver a presença de sacroiliíte por imagem (raios-X ou ressonância nuclear magnética) e, no mínimo, uma característica da espondiloartrite (“braço” de imagem) ou a presença de HLA B27 e pelo menos duas características de espondiloartrite (“braço” clínico) (RUDWALEIT *et al.*, 2009b).

2.2 Tratamento

Os objetivos do tratamento da AR, AP e EA consistem no aumento da qualidade de vida do paciente, controle dos sintomas, diminuição da inflamação e prevenção do dano estrutural progressivo, visando à remissão ou baixa atividade da doença (GOSSEC *et al.*, 2012; BRAUN *et al.*, 2011; SMOLEN *et al.*, 2013).

2.2.1 Medicamentos

Na última década, houve avanço substancial no tratamento das doenças reumáticas com o advento dos medicamentos biológicos. O tratamento, até então, consistia em

medidas paliativas com o uso de corticoides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) para alívio dos sintomas e uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos que nem sempre alcançavam o objetivo terapêutico.

Os MMCD sintéticos mais utilizados nessas doenças são: metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, antimaláricos e ciclosporina. Os medicamentos sintéticos são produzidos por síntese química. Em geral, constituem-se de moléculas pequenas. Já os medicamentos biológicos são produzidos por biossíntese em células vivas e são formados por moléculas grandes, complexas e constituídas de milhares de átomos.

Apenas os biológicos são capazes de inibir citocinas, que são grande peptídeos, envolvidas no processo inflamatório, particularmente o TNF- α e as interleucinas (IL) 1 e 6. Assim, os biológicos representam uma importante inovação no tratamento de diversas doenças que não estavam sendo tratadas mais eficazmente com as terapias convencionais (SCOTT, 2012). São indicados para tratamento de diversas doenças, tais como artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn, artrite juvenil idiopática e colite ulcerativa. Apesar das diferentes doenças inflamatórias imunomediadas envolverem alvos distintos de órgão e tecidos, elas parecem compartilhar alguns mecanismos comuns que envolvem o TNF (TRACEY *et al.*, 2008).

Diferentemente dos medicamentos convencionais, que agem no sistema imune como um todo, os biológicos afetam componentes específicos desse sistema. Teoricamente, essa abordagem resultaria em efeitos mais específicos sendo esses medicamentos menos propensos a causar eventos adversos. Entretanto, as complexas interações de citocinas e a multiplicidade de alvos de citocinas tornam difícil prever a efetividade e a toxicidade de intervenções baseadas em citocinas e outros biológicos. Diversas estratégias têm sido exploradas para tratar doenças envolvendo citocinas. Essas incluem a neutralização de citocinas utilizando receptores solúveis e anticorpos monoclonais, bloqueio de receptor e ativação de vias antiinflamatórias por bioengenharia de versões de citocinas imunomoduladoras (SCOTT, 2012).

Existem cinco classes de agentes biológicos disponíveis para o tratamento de artrite inflamatória, cada uma inibindo um diferente aspecto da via inflamatória imune dirigida: inibidor de TNF, inibidor da interleucina-6, depletor de linfócitos B, inibidor da coestimulação dos linfócitos T e antagonista do receptor de interleucina-1 (SCOTT, 2012; **Quadro 1**). O medicamento dessa última classe é o anakinra. Uma vez que esse não possui registro no Brasil, não terá seus dados mencionados.

O TNF é uma citocina pró-inflamatória que está presente em concentrações mais elevadas nos pacientes com AR, AP e EA. Essa citocina desempenha um papel fundamental na cascata inflamatória de várias doenças inflamatórias. O TNF é tanto um estimulador autócrino quanto um potente indutor parácrino de outras citocinas inflamatórias, incluindo a família das interleucinas (TAK; KALDEN, 2011). Com a inibição do TNF, é esperada uma diminuição da inflamação, sendo o objetivo ajudar a prevenir os danos às articulações. Os primeiros biológicos usados no tratamento da AR são da classe anti-TNF.

Atualmente no Brasil, há cinco inibidores de TNF- α disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2013a). Esses podem ser classificados como agentes de 1ª geração (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) e de 2ª geração (certolizumabe e golimumabe) (SCOTT, 2012; KUKAR; PETRYNA; EFTHIMIOU, 2009). Os medicamentos biológicos objetos desse estudo foram os inibidores de TNF adalimumabe e etanercepte.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana G subclasse 1 (IgG1). Ele se liga ao TNF- α com alta afinidade e, conseqüentemente, inibe a citocina de se ligar aos seus receptores. Também promove a lise de células que expressam TNF- α em sua superfície. É administrado por via subcutânea e absorvido lentamente. Geralmente é administrado uma vez a cada duas semanas (SCOTT, 2012).

O etanercepte é uma proteína de fusão solúvel do receptor do TNF. Tem dois dímeros, sendo um extracelular, cuja porção ligante de maior afinidade é o receptor tipo 2 (p75) que se liga a porção Fc da IgG1 humana. Esta proteína de fusão se liga

a ambos TNF- α e TNF- β . Ela impede que eles interajam com os seus receptores. O etanercepte é administrado por via subcutânea 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Essas dosagens são baseadas em seu tempo de meia-vida, que é de aproximadamente quatro dias (SCOTT, 2012).

Quadro 1 - Medicamentos biológicos e seus mecanismos de ação

Classe	Medicamento	Estrutura	Mecanismo de ação
Anti-TNF	Adalimumabe	Anticorpo monoclonal humano recombinante IgG1	Inibe o TNF- α ao se ligar aos receptores de TNF- α na superfície celular
	Etanercepte	Proteína de fusão solúvel do receptor de TNF	Inibe o TNF- α , ao se ligar à forma solúvel do TNF- α e ao TNF- α ligado à superfície celular
	Infliximabe	Anticorpo quimérico IgG1 anti-TNF	Inibe o TNF- α ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α
	Certolizumabe pegol	Fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado contra o TNF- α conjugado com polietilenoglicol	Inibe o TNF- α ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α
	Golimumabe	Anticorpo monoclonal IgG1 κ humano específico para TNF- α	Inibe o TNF- α ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α
Inibidor da interleucina-6	Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6
Depletor de linfócitos B	Rituximabe	Anticorpo monoclonal quimérico anti CD20	Provoca a destruição dos linfócitos B ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície dessas células
Inibidor da coestimulação de linfócitos T	Abatacepte	Proteína de fusão (domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano ligado a uma porção Fc modificada da IgG1)	Inibe a ativação dos linfócitos T ao inibir a sua via de coestimulação

IgG1: imunoglobulina G subclasse 1; TNF: Fator de Necrose Tumoral
 Fonte: SCOTT, 2012; TAK; KALDEN, 2011.

2.2.2 Diretrizes de tratamento

O tratamento das doenças reumáticas é estabelecido pelas sociedades de reumatologia e órgãos governamentais da maioria dos países. Os consensos e protocolos que direcionam os critérios de diagnóstico e tratamento sofrem variações influenciadas por características populacionais, socioeconômicas e culturais de cada país. A seguir serão apresentadas as principais diretrizes de tratamento preconizadas para cada doença pelo Brasil e pelas principais sociedades de outros países.

2.2.2.1 Artrite Reumatoide

De acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para tratamento da artrite reumatoide (MOTA *et al.*, 2012), o tratamento dessa doença inclui medidas educativas, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas, além das terapias medicamentosas. As abordagens não medicamentosas são essenciais para uma melhor evolução clínica. É de suma importância que o paciente seja consciente de sua condição e compreenda as diferentes ações dos medicamentos prescritos, os métodos de prevenção de deformidades articulares e o processo de reabilitação.

A terapia medicamentosa tem como objetivo atingir a remissão ou uma baixa atividade da doença (SMOLEN *et al.*, 2013; SINGH *et al.*, 2012). Dentre os medicamentos para controle dos sintomas das doenças reumáticas incluem-se os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e os corticoides. Os medicamentos que atuam diretamente no processo da doença são denominados medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

Os AINE são utilizados para diminuir o processo inflamatório e a dor, principalmente no início da doença, pois os MMCD não têm ação imediata. Podem ser empregados também quando não se obtém controle completo da atividade da doença e em casos de reagudizações (MOTA *et al.*, 2012).

Os glicocorticoides nas doenças reumáticas apresentam benefícios por suas ações antiinflamatórias e imunossupressivas, reduzindo a atividade da doença e a dor. No longo prazo, esses medicamentos apresentaram capacidade de modificar o processo da doença na AR, tendo efeito protetor sobre a destruição articular. Entretanto, seu uso é restrito devido à ocorrência de eventos adversos. Dentre eles, incluem-se diabetes, intolerância à glicose, doença cardiovascular, úlcera péptica, infecções recorrentes, glaucoma e osteoporose (VAN DER GOES *et al.*, 2010). A EULAR recomenda que baixas doses de glicocorticoides devem ser consideradas como parte da estratégia de tratamento inicial, em combinação com um ou mais MMCD, por até seis meses. Esse tempo de uso deve ser abreviado ao mínimo possível se clinicamente viável (SMOLEN *et al.*, 2013; MOTA *et al.*, 2012).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR - do inglês, *American College of Rheumatology*) propõe iniciar o tratamento com MMCD em monoterapia quando um paciente apresentar baixa atividade da doença sem mau prognóstico. A avaliação da terapia deve ser feita dentro de três meses. Em caso de falha da terapia inicial, adicionar metotrexato, hidroxiquina ou leflunomida. Se ainda assim o objetivo não for alcançado, adicionar ou trocar um biológico da classe anti-TNF. Caso ocorram eventos adversos graves, recomenda-se a troca por outro biológico que não seja anti-TNF. No caso de ocorrência de falha ou evento adverso que não seja grave, recomenda-se a troca por outro biológico anti-TNF ou não anti-TNF. Se ainda assim houver falha, trocar por outro tipo ou categoria de anti-TNF ou não anti-TNF.

Nos demais casos, em que a atividade da doença está baixa - mas com mau prognóstico, moderada ou alta, o ACR recomenda iniciar o tratamento com metotrexato em monoterapia ou associação de MMCD. Em caso de falha, propõe três alternativas: (a) adicionar ou trocar por outro MMCD, (b) adicionar ou trocar por um biológico anti-TNF ou (c) adicionar ou trocar pelos biológicos abatacepte ou rituximabe. Em caso de falha da estratégia (a), recomenda-se a estratégia (b) depois. Em caso de falha das estratégias (b) e (c) as recomendações posteriores são de troca por outro biológico da mesma ou de outra classe (SINGH *et al.*, 2012).

A EULAR dividiu suas recomendações em três fases (SMOLEN *et al.*, 2013). A primeira fase compreende o algoritmo de tratamento para o momento em que o

paciente foi diagnosticado. Deve-se iniciar a terapia com um MMCD imediatamente. É preconizado o uso de metotrexato ou combinação de MMCD sintéticos. Caso haja contraindicação para o metotrexato, deve-se usar leflunomida ou sulfassalazina, em monoterapia ou associadas. Pode-se associar baixas doses de corticosteroides. A terapia deve ser avaliada dentro de seis meses e mantida se os resultados forem satisfatórios. Em caso de ineficácia e/ou toxicidade, recomenda-se uma segunda fase.

Na segunda fase, se existe um bom prognóstico, recomenda-se a troca por outros MMCD sintéticos (leflunomida, sulfassalazina ou metotrexato, em monoterapia ou em associação). Por outro lado, se há um mau prognóstico, recomenda-se a inclusão de um medicamento biológico (anti-TNF, abatacepte ou tocilizumabe; rituximabe em casos especiais). Essas estratégias devem ser avaliadas dentro de seis meses. No caso de falha da primeira estratégia, de uso de outros MMCD sintéticos, deve-se incluir um medicamento biológico. Se ainda assim houver falha, recomenda-se uma terceira fase.

Na terceira fase proposta, é recomendada a associação de um MMCD sintético com outro biológico. Na atualização das recomendações da EULAR em 2013, foi sugerido que se considere o uso de um novo medicamento, o tofacitinibe, em caso de falha com a terapia biológica. O tofacitinibe foi aprovado nos EUA, Japão e Rússia em abril de 2013. Esse medicamento é um imunossupressor cujo mecanismo de ação consiste em bloquear a ação de enzimas conhecidas como cinases Janus. Essas enzimas desempenham um papel importante no processo de inflamação e lesão das articulações que ocorre na artrite reumatoide. Ao bloquear as enzimas, espera-se que o tofacitinibe reduza a inflamação e outros sintomas da doença (EMA, 2013). Ressalta-se que o medicamento Xeljanz® não obteve autorização de introdução no mercado europeu pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA – do inglês, *European Medicines Agency*) no mesmo ano. A recusa de autorização baseou-se principalmente no perfil de segurança global do medicamento.

No Brasil, existe o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia e o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde que definem orientações para o tratamento da AR.

O Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento da artrite reumatoide (MOTA *et al.*, 2012) se assemelha às diretrizes da EULAR. O tratamento é estratificado em três linhas. A primeira linha de tratamento abrange os MMCD sintéticos. A recomendação é de início de tratamento com monoterapia de um MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato. Em caso de intolerância ao metotrexato, trocar entre os MMCD sintéticos. Se ocorrer falha de tratamento em três meses, recomenda-se combinar ou trocar os MMCD sintéticos. Dentro de três meses, deverá ser feita nova avaliação e, em caso de falha, prosseguir para a segunda linha de tratamento. Na segunda linha, a recomendação é a introdução de um biológico (primeira opção: anti-TNF; abatacepte ou tocilizumabe à critério do médico-assistente) associado a um MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato. Recomenda-se um período de três a seis meses de avaliação clínica para realização da troca entre os medicamentos biológicos. Se, após esse período, os objetivos da terapia não forem alcançados, a recomendação da terceira linha de tratamento é manter o MMCD sintético e trocar o medicamento biológico (outro anti-TNF ou abatacepte ou rituximabe ou tocilizumabe).

O tempo de tratamento para a AR não é definido. A terapia medicamentosa indicada e à qual o paciente apresente resposta adequada deve ser mantida por período indefinido, a critério médico. O Consenso Brasileiro sugere, em caso de remissão completa e sustentada por mais de 6-12 meses, a tentativa de retirada gradual e cuidadosa da terapia medicamentosa. A sequência recomendada é iniciar retirando o AINE, seguido por corticoide e MMCD biológico, mantendo-se o uso dos MMCD sintéticos.

A retirada do MMCD sintético deverá ser feita, excepcionalmente, se a remissão se mantiver. Entretanto, observa-se que a remissão sustentada sem medicamento é pouco frequente, especialmente em pacientes que apresentam anti-CCP e/ou FR (MOTA *et al.*, 2012).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide atualmente vigente foi publicado em 2013. Entretanto, ressalta-se que os pacientes incluídos nesse estudo iniciaram seu tratamento em 2011, quando o PCDT do ano de 2006 estava ainda vigente.

O PCDT de 2006 apresentava como opções terapêuticas os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Em 2013, foram incluídos os biológicos anti-TNF certolizumabe e golimumabe, além do abatacepte, tocilizumabe e rituximabe (BRASIL, 2013a).

A estratégia de início de tratamento se manteve em iniciar com um MMCD sintético em monoterapia, sendo que em 2013 foi dada ênfase na escolha do metotrexato como primeira escolha. Em caso de falha após três meses de tratamento, a estratégia em 2006 era escalonada, sendo primeiro recomendada a troca por outro MMCD, depois associar um corticoide, associar um MMCD e, após, usar um agente anti-TNF. Já no PCDT de 2013, após a primeira falha recomenda-se tanto a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia quanto a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCD sintéticos. Após seis meses sem atingir o objetivo terapêutico, o PDCT 2013 recomenda iniciar uma segunda etapa, com a associação de MMCD sintético a um biológico (primeira escolha: anti-TNF; em caso de contraindicação absoluta, pode-se iniciar com abatacepte ou tocilizumabe). Se ocorrer falha a esse tratamento com pelo menos seis meses de terapia, é recomendada uma terceira etapa, com a substituição do biológico. O rituximabe passa a ser opção nessa etapa, além dos outros biológicos.

2.2.2.2 Artrite Psoriásica

O tratamento da AP envolve aspectos distintos e deve ser individualizado levando-se em conta o predomínio axial, periférico, as dactilites e entesites, o acometimento cutâneo e ungueal, dentre outros fatores. O estresse emocional representa um importante fator desencadeante da crise sendo o amparo psicológico indispensável (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

A EULAR recomenda os AINE como primeira linha de tratamento para a maioria dos pacientes, porém a menor dose e o menor tempo de tratamento possível devem ser prescritos em face de sua toxicidade potencial, principalmente cardiovascular e gastrointestinal. O início do tratamento com MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato, é recomendado quando o paciente está com a doença ativa e potencial mau prognóstico. Os biológicos anti-TNF são recomendados quando a terapia com

MMCD sintéticos não foi eficaz ou tolerável, dentro de três a seis meses. O uso do biológico pode ou não ser associado a um MMCD sintético. São recomendados os biológicos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe (GOSSEC *et al.*, 2012).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) publicou, em 2013, recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica (CARNEIRO *et al.*, 2013), representando uma atualização do Consenso Brasileiro anterior, de 2007.

Nas recomendações da SBR, os AINE são colocados como uma opção terapêutica sintomática e de curta duração. O uso dos MMCD sintéticos metotrexato, ciclosporina, leflunomida e sulfassalazina é recomendado, porém esses medicamentos devem ser usados com precaução devido aos seus eventos adversos, principalmente de hepatotoxicidade do metotrexato e da leflunomida. Os medicamentos biológicos recomendados são da classe anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Esses medicamentos são indicados para pacientes com AP ativa moderada a grave estabelecida há mais de seis meses e com lesões cutâneas psoriásicas de placas crônicas ou história de psoríase; quando a terapia com AINE ou MMCD não foi efetiva por três meses; com ou sem associação com metotrexato. Recomenda-se ainda a troca de biológicos anti-TNF se houver resposta inadequada ou eventos adversos (CARNEIRO *et al.*, 2013).

Até março de 2014 não havia Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado para o tratamento da Artrite Psoriásica. Foi aberta uma consulta pública desse protocolo em 4 de fevereiro de 2014 para receber colaborações da sociedade (BRASIL, 2014).

2.2.2.3 Espondilite Anquilosante

O objetivo principal do tratamento dos pacientes portadores de Espondilite Anquilosante consiste em aumentar a qualidade de vida a longo prazo por meio do controle dos sintomas e da inflamação, da prevenção do progressivo dano estrutural, da preservação da função e da participação social (BRAUN *et al.*, 2011).

No tratamento da EA preconiza-se o amparo psicológico e a fisioterapia, cujos benefícios na prevenção de limitações funcionais e na restauração de uma adequada mobilidade articular somente são observados no período em que o paciente os realiza (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia recomenda o uso contínuo de AINE. Corticoide é indicado como opção terapêutica em casos não responsivos a AINE e com dor isolada nas sacroilíacas (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013).

Os MMCD sintéticos recomendados na Espondilite Anquilosante são sulfassalazina e metotrexato nos casos em que há envolvimento periférico. Esses medicamentos não são eficazes nas manifestações axiais da EA (BRAUN; SIEPER, 2007). A sulfassalazina demonstrou algum benefício na redução da atividade da doença e alívio na rigidez matinal, mas nenhuma evidência de benefício na função física, dor, mobilidade da coluna vertebral, entesite e na avaliação global feita pelo paciente e pelo médico. Pacientes em estágio precoce da doença, com doença mais ativa e artrite periférica podem se beneficiar desse MMCD (CHEN; LIU, 2005).

As diretrizes da Sociedade Internacional de Avaliação das Espondiloartrites (ASAS – do inglês, *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) em conjunto com a EULAR preconizam o uso do agente anti-TNF em monoterapia, pois os MMCD não possuem papel importante na terapia da espondilite anquilosante e, portanto, não há necessidade de utilizá-los em associação com os agentes biológicos. Não há indicação de qual biológico anti-TNF deve ser usado como primeira escolha (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013; BRAUN *et al.*, 2011). Os agentes biológicos recomendados nas diretrizes da ASAS/EULAR e da SBR são da classe anti-TNF, pois não foram encontradas evidências que baseiam o uso de outras classes de biológicos até o momento da publicação daquelas diretrizes.

2.2.3 Segurança dos biológicos

Em uma metanálise conduzida por Singh *et al.* (2011), em relação à segurança, foi encontrada a associação do uso de medicamentos biológicos com taxas significativamente mais elevadas de infecções graves, reativação da tuberculose,

total de eventos adversos e abandono devido a eventos adversos. Infecções graves incluíram infecções oportunistas bem como infecções bacterianas, na maioria dos estudos.

Outros eventos adversos têm sido relacionados à terapia anti-TNF, como síndromes semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico e doenças desmielinizantes. Essa ocorrência de outras doenças inflamatórias imunomediadas tem sido associada à observação de que a remoção do TNF pode resultar num aumento da atividade dos linfócitos T e B, que reagem com os antígenos estranhos e autoantígenos. Na prática clínica, o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes sistêmicas é baixo, e, no momento, não há nenhuma recomendação para o monitoramento de títulos de autoanticorpos durante o tratamento com antagonistas de TNF (TRACEY *et al.*, 2008).

2.3 Fornecimento do tratamento biológico no âmbito do SUS

Os MMCD sintéticos e os biológicos são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Ministério da Saúde (MS).

Para fins de financiamento e aquisição, os medicamentos do CEAF são divididos em blocos. Os agentes biológicos pertencem a um bloco no qual a aquisição é feita pelo MS de maneira centralizada e a dispensação fica sob responsabilidade estadual. O estado de Minas Gerais é dividido em treze macrorregiões de saúde que se subdividem em 28 superintendências regionais de saúde/gerências regionais de saúde (**ANEXO A**; CIB - SUS/MG, 2011). Em cada uma dessas 28 subdivisões os medicamentos do CEAF são fornecidos à população.

O CEAF visa garantir a integralidade do tratamento medicamentoso cujas linhas de tratamento estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Esses protocolos definem os critérios de diagnóstico, algoritmo de tratamento e mecanismos de acompanhamento. Entretanto, nem todas as doenças abrangidas pelo CEAF possuem PCDT publicado. Os medicamentos e os diagnósticos

correspondentes são autorizados por meio de portarias e os critérios de fornecimento, na falta do protocolo, são estabelecidos no âmbito estadual.

Dentre as doenças reumáticas em análise, há PCDT publicado apenas para AR. Durante o período do estudo, o PCDT vigente era do ano de 2006. Um novo PCDT de AR foi publicado em junho de 2013. Houve uma consulta pública para espondilite anquilosante em maio de 2012 (BRASIL, 2012) e outra consulta para o tratamento da artrite psoriásica em fevereiro de 2014 (BRASIL, 2014), mas ainda não haviam sido publicados os PCDT finais para essas doenças.

O SUS fornece tanto MMCD sintéticos quanto biológicos para o tratamento das doenças reumáticas. O primeiro biológico disponível pelo SUS para tratamento de artrite reumatoide foi o infliximabe em 2002 (BRASIL, 2002a). Em 2006, os biológicos adalimumabe e etanercepte passaram a integrar o rol de medicamentos fornecidos para o tratamento da mesma doença (BRASIL, 2006b). Em 2010, esses três biológicos começaram a ser fornecidos também para a artrite psoriásica e espondilite anquilosante (BRASIL, 2009). Recentemente, foram incluídos cinco novos medicamentos biológicos para o tratamento da Artrite Reumatoide: abatacepte, certolizumabe pegol, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe (BRASIL, 2013). Contudo, esses medicamentos não foram objeto de análise desse estudo, uma vez que esse abrange os anos de 2011 e 2012.

O fornecimento de cada medicamento é específico para cada condição especificada pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua 10ª edição (CID-10). O **Quadro 2** apresenta os medicamentos disponíveis para cada CID-10 nos anos 2011 e 2012.

Quadro 2 - Medicamentos fornecidos pelo CEAF por diagnóstico em 2011 e 2012

Condição Clínica	Descrição CID-10	Medicamento
Artrite Reumatoide	M05.0 Síndrome de Felty M05.1 Doença reumatoide do pulmão M05.2 Vasculite reumatoide M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas M05.8 Outras artrites reumatoides soropositivas M06.0 Artrite reumatoide soronegativa M06.8 Outras artrites reumatoides especificadas	Adalimumabe 40 mg Ciclosporina 10 mg Ciclosporina 25 mg Ciclosporina 50 mg Ciclosporina 100 mg Ciclosporina 100 mg/ml Cloroquina 150 mg Etanercepte 25 mg Etanercepte 50 mg Hidroxicloroquina 400 mg Infliximabe 10 mg/ml Leflunomida 20 mg Metotrexato 2,5 mg Metotrexato 25 mg/ml Sulfassalazina 500 mg
Artrite Psoriásica	M07.0 Artropatia psoriásica interfalagiana distal M07.3 Outras artropatias psoriásicas	Adalimumabe 40 mg Ciclosporina 10 mg Ciclosporina 25 mg Ciclosporina 50 mg Ciclosporina 100 mg Ciclosporina 100 mg/ml Etanercepte 25 mg Etanercepte 50 mg Infliximabe 10 mg/ml Leflunomida 20 mg Metotrexato 2,5 mg Metotrexato 25 mg/ml Sulfassalazina 500 mg
Espondilite Anquilosante	M45 Espondilite Anquilosante	Adalimumabe 40 mg Etanercepte 25 mg Etanercepte 50 mg Infliximabe 10 mg/ml Metotrexato 2,5 mg Sulfassalazina 500 mg

Fonte: www.saude.gov.br; <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>

Para ter acesso ao medicamento em Minas Gerais, o paciente ou seu responsável deve protocolar uma solicitação na Farmácia da Regional da Secretaria Estadual de Saúde (SES) mais próxima de sua residência. Nessa solicitação, devem ser anexos

diversos documentos, dentre cópia de documentos pessoais, relatório e receituário médicos, além de exames específicos para cada diagnóstico (**ANEXOS B, C e D**).

Para solicitações cujo diagnóstico seja Artrite Reumatoide, os exames exigidos são: laudo de raio-X de mãos e punhos, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e fator reumatoide. Para Artrite Psoriásica, laudo radiográfico (raio-X ou equivalente) documentando o envolvimento articular pela psoríase, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa. Para Espondilite Anquilosante, laudo de raio-X das articulações sacroilíacas e coluna lombar, hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e fosfatase alcalina.

A partir da solicitação, uma equipe de profissionais designada pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) fará a avaliação da documentação observando os critérios definidos nos PCDT e emitirá um parecer deferindo ou não o fornecimento do medicamento. Quando do deferimento, o paciente será atendido mensalmente na Farmácia do SUS.

O Ministério da Saúde ainda não publicou as versões finais dos PCDT para artrite psoriásica e espondilite anquilosante, entretanto os medicamentos biológicos anti-TNF para tratamento dessas duas doenças estão contemplados na lista de medicamentos conforme descrito no **Quadro 2**. Dessa forma, para atender os pacientes portadores dessas doenças, a SES/MG utiliza a lista de exames exigidos para incluir os pacientes que apresentam o diagnóstico e nortear a análise técnica.

A dispensação dos medicamentos é feita por profissionais farmacêuticos ou por atendentes orientados por eles. Em todas as regionais de saúde há farmacêuticos responsáveis. Entretanto, nem sempre a dispensação é realizada por esses profissionais, principalmente nas regionais que atendem um maior número de pacientes. A regional de saúde de Belo Horizonte, por exemplo, possuía mais de vinte guichês de atendimento, sendo que apenas dois farmacêuticos por turno ficavam dedicados exclusivamente ao atendimento de pacientes. Dentre as principais atividades do farmacêutico na dispensação, citam-se esclarecer dúvidas de atendentes em relação à prescrição e quantidade de medicamento baseada na

legislação vigente e nos PCDT, esclarecer dúvidas diversas de pacientes, conferência de exames para alguns medicamentos conforme PCDT e atender alguns casos específicos.

O abastecimento de medicamento nas regionais de saúde ocorria com frequência mensal, exceto a regional de Belo Horizonte, que pelo volume e pela proximidade, recebia medicamentos quinzenalmente.

2.4 Adesão e persistência ao tratamento com agentes biológicos

O comportamento de uma pessoa em relação à tomada de medicamentos pode ser analisado sob dois aspectos discretamente diferentes: a) a tomada de medicamentos de acordo com a dosagem e o regime posológico prescritos e b) a continuidade no uso dos medicamentos pelo tempo especificado para o tratamento. O primeiro aspecto se refere à adesão e o segundo à persistência ao tratamento medicamentoso (HALPERN *et al.*, 2006). A seguir são detalhados os conceitos adotados nesse trabalho.

2.4.1 Adesão

2.4.1.1 Conceito de adesão

A Organização Mundial de Saúde define adesão à terapia por longo período como o grau em que o comportamento de uma pessoa, na medida em que usa o medicamento, segue uma dieta e muda seu estilo de vida, corresponde às recomendações dadas pelo serviço de saúde (OMS, 2003).

A adesão à terapia medicamentosa, segundo a Sociedade Internacional para Farmacoeconomia e Pesquisa de Resultados (ISPOR – do inglês, *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), se refere ao grau de conformidade com as recomendações do prescritor em relação ao tempo, dosagem e frequência da terapia prescrita. Pode ser definida como o grau em que o paciente atua de acordo com o intervalo e a dose prescritos. Sua mensuração é feita durante

um período de tempo e apresentada em porcentagem/razão. Abrange os termos de língua inglesa *compliance* e *adherence* (CRAMER *et al.*, 2008).

2.4.1.2 Medidas de adesão

A adesão pode ser mensurada por meio de métodos diretos ou indiretos. Os métodos diretos verificam que o medicamento foi utilizado pelo paciente por meio da detecção do medicamento ou metabólito em fluidos biológicos (normalmente sangue e urina) ou da detecção de um marcador biológico fornecido com o medicamento. Esses métodos têm a vantagem de, objetivamente, comprovar a ingestão do medicamento, entretanto são métodos caros, invasivos e podem sofrer variações na farmacocinética de um indivíduo para outro (FARMER *et al.*, 1999; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). Farmer *et al.* ainda incluem nos métodos diretos a observação direta do paciente na tomada do medicamento, entretanto, esse método não é aplicável em pacientes ambulatoriais. A supervisão de tomada de medicamentos é utilizada no Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose 2007-2015 brasileiro com o objetivo de aumentar a adesão e diminuir a taxa de abandono ao tratamento (BRASIL, 2006b).

Os métodos indiretos incluem entrevista dos pacientes, uso de questionários, diários dos pacientes, contagem das unidades de medicamento que ainda restam, uso de dispositivos eletrônicos para monitorar manuseio da embalagem do medicamento e registro de retirada de medicamento em farmácias (FARMER *et al.*, 1999; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; WAIMANN *et al.*, 2013). As vantagens que a maioria desses métodos têm em comum referem-se ao fato de que não são invasivos, têm custo mais baixo que os métodos diretos e são fáceis de utilizar. O método que utiliza registro de retirada de medicamento em farmácia tem ainda a vantagem do paciente não estar sabendo que está sendo avaliado e permitir a utilização em um grande número de pacientes. Entre as desvantagens, a principal é de que não há evidências de que o medicamento foi ingerido.

No tratamento de doenças reumáticas, os métodos de adesão encontrados por uma revisão sistemática conduzida por Harrold *et al.* (2009) foram autorrelatos, contagem

de comprimidos, registro de dispensações de farmácia, número de aberturas da embalagem utilizando dispositivos eletrônicos, exames laboratoriais e avaliação do médico. Especificamente para avaliar o uso dos biológicos adalimumabe e etanercepte, o método encontrado nessa revisão foi o registro de dispensações de farmácias. Esse método tem se tornado uma ferramenta útil para a avaliação de adesão à terapia medicamentosa. Grandes bancos de dados populacionais permitem o acesso a uma vasta quantidade de informações sobre a recarga de medicamentos (SIKKA; XIA; AUBERT, 2005).

Apesar da desvantagem de não se saber o uso efetivo do medicamento, alguns estudos para validação de medidas de adesão baseadas em registros de farmácia revelaram associação entre essa medida e outros métodos diretos, tais como presença do medicamento (em amostra sanguínea, por exemplo) e efeitos fisiológicos. Assim, os estudos de registros de farmácia são indicados quando medidas diretas de consumo de medicamentos não são factíveis (STEINER; PROCHAZKA, 1997).

Não há métodos padronizados para medir adesão e persistência aos medicamentos biológicos (BLUM; KOO; DOSHI, 2011). Quando se utiliza o método de registro de retirada de medicamento na farmácia, assume-se que há adesão à prescrição quando o medicamento é dispensado (CRAMER *et al.*, 2008). Sendo assim, o fornecimento é considerado um *proxy* de adesão. O período em que o medicamento esteve disponível para o paciente é considerado como se estivesse aderente à terapia. Esse período de disponibilidade do medicamento é dividido pelo tempo de observação. Dessa forma, encontra-se uma razão. A adesão pode ser avaliada em função dessa razão ou pode ser avaliada em categorias de adesão e não adesão por meio de um ponto de corte. Esse ponto deve ser baseado em características clínicas e deve ser específico para cada medicamento e doença. Variados pontos de corte são encontrados em função das diferentes doenças e classes de medicamentos.

Em doenças crônicas, é comum se encontrar o uso de um ponto de corte de 80% para classificar a adesão à terapia. Usualmente, esse valor é utilizado em estudos com medicamentos para hipertensão e dislipidemia (OMS, 2003; HO; BRYSON;

RUMSFELD, 2009). Certamente, em outras doenças, como HIV, e outros medicamentos, como anticoncepcionais orais, o uso de 80% do medicamento pode não ser suficiente para alcançar e/ou manter o objetivo terapêutico. Assim, nos estudos de adesão à terapia antirretroviral, são encontrados pontos de corte mais elevados devido às características da doença, variando de 90% a 95% (COOKE; LEE; XING, 2014; BONOLO; GOMES; GUIMARÃES *et al.*, 2007; PATERSON *et al.*, 2000).

Na artrite reumatoide, o percentual de 80% é encontrado como ponto de corte em estudos que avaliaram adesão tendo como fonte dados administrativos (LI *et al.*, 2010; TANG *et al.*, 2008; HARLEY *et al.*, 2003; BORAH *et al.*, 2009), em estudos que monitoraram o uso de medicamentos por meio de dispositivos eletrônicos (WAIMANN *et al.*, 2013) e nos que usaram um método de registro de uso de medicamento (CONTRERAS-YÁÑEZ *et al.*, 2010).

Os métodos de cálculo mais usados para estimar a adesão em estudos com dados administrativos são a razão de posse do medicamento (MPR – do inglês, *Medication Possession Ratio*) e a proporção de dias cobertos (PDC – do inglês, *Proportion of Days Covered*).

A MPR é usualmente calculada somando-se o número de dias de fornecimento de medicamento de todas as prescrições e dividindo-se pelo número de dias entre o primeiro e o último dia de fornecimento. O numerador soma todos os dias de fornecimento como um todo. A PDC é calculada pelo número de dias em que o paciente esteve com seu medicamento disponível dividido pelo número de dias no intervalo de tempo especificado. Os dias de posse são calculados com base no calendário. Sendo assim, são avaliados os dias de posse para cada prescrição. O numerador dessa medida não é simplesmente a soma total de dias de fornecimento de medicamento de todas as prescrições e é utilizado um conjunto de regras para se evitar a dupla contagem de dias cobertos (PETERSON *et al.*, 2007; LESLIE, 2008).

A PDC, apesar de ter o cálculo um pouco mais complexo, possui a vantagem de se ter a informação sobre cada dia específico, assumindo que o paciente consome o medicamento fornecido. É uma medida ainda mais útil quando se avalia esquema

medicamentoso, com uso de múltiplos medicamentos. Os dias de sobreposição podem ser utilizados para mostrar o ganho incremental em se utilizar os medicamentos concomitantemente (LESLIE, 2008).

2.4.2 Persistência

2.4.2.1 Conceito de persistência

A persistência é definida pela ISPOR como o período de tempo desde o início até a descontinuidade do tratamento. O cálculo dessa medida adiciona a dimensão tempo na análise. Deve-se estabelecer um período de tempo em que se permita que o paciente fique sem medicamento entre as recargas. Por definição, é avaliada como uma variável contínua apresentada pelo número de dias para a terapia avaliada. Entretanto, essa variável também pode ser apresentada de forma dicotômica, medida ao final de um período de tempo pré-definido (p. ex., 12 meses), classificando os pacientes como persistentes ou não persistentes (CRAMER *et al.*, 2008).

A persistência ao tratamento é considerada por alguns estudos como um componente das medidas de efetividade, segurança e tolerância, uma vez que as razões mais comuns de descontinuidade de tratamento são por perda ou falta de eficácia e eventos adversos (NEOVIUS *et al.*, 2013; HEIBERG *et al.*, 2008).

2.4.2.2 Medidas de persistência

A maneira mais comum de se calcular a persistência é pelo método de estimativa do nível de persistência (ELPT, do inglês – *estimated level of persistence*). Esse método permite que se conheça a porcentagem de pacientes persistentes ao longo do tempo, possibilitando diferenciar os pacientes que usaram o medicamento esporadicamente daqueles que interromperam o tratamento logo no início. Os dados podem ser apresentados em forma de curva de persistência, semelhante à curva de sobrevida de Kaplan-Meier, considerando a descontinuação como evento (PETERSON *et al.*, 2007). Um estudo que utiliza esse método deve avaliar um período de 6 a 12 meses. Essa abordagem é mais útil para identificar pacientes

iniciando a terapia, uma vez que a observação de todos os pacientes, novos e já em uso, introduz um viés de seleção na medida de persistência numa população persistente (DEZII, 2001).

2.4.3 Consequências da não adesão e da não persistência ao tratamento

A baixa adesão e a não persistência trazem consequências negativas para o tratamento farmacológico das doenças reumáticas, uma vez que os medicamentos modificadores do curso da doença reduzem a atividade da doença e a progressão radiológica, além de melhorar os resultados funcionais a longo prazo (VAN DEN BEMT; ZWIKKER; VAN DEN ENDE, 2012). Dessa forma, esses eventos podem contribuir para a falha ao tratamento, para o atraso no alcance da remissão, aceleração do processo de progressão da doença e necessidade de tratamento mais agressivo (GRIJALVA *et al.*, 2007).

2.4.4 Fatores associados à não adesão e à não persistência

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2003), a adesão é um fenômeno multidimensional, determinado pela ação conjunta de cinco grupos de principais fatores, que foram denominados de dimensões. São elas: fatores socioeconômicos, fatores relacionados ao tratamento, fatores relacionados com o paciente, fatores relacionados à doença e fatores relacionados com o sistema ou equipe de assistência à saúde. Tanto a adesão quanto a persistência ao tratamento podem sofrer influência desses fatores.

2.4.4.1 Fatores socioeconômicos

Poucos fatores socioeconômicos foram relacionados aos eventos da não adesão e da não persistência ao tratamento anti-TNF nas doenças reumáticas. O sexo feminino foi o fator apontado com mais frequência em diversos estudos como um forte preditor desses dois eventos (FIDDER *et al.*, 2013; CURKENDALL *et al.*, 2008; HEIBERG *et al.*, 2008; CARMONA *et al.*, 2006; ARENDS *et al.*, 2011; GLINTBORG *et al.*, 2011). O fator idade teve achados divergentes. Enquanto a idade superior ou

igual a 55 ou 60 anos foi relacionada com menor persistência na artrite reumatoide (YANG *et al.*, 2012; CARMONA *et. al*, 2006), em outro estudo foi encontrada maior adesão em pacientes na faixa etária entre 55 e 64 anos (LI *et al.*, 2010). Ressalta-se que a associação pode ser influenciada por confundidores como comorbidades e polifarmácia (associados com maior idade) devendo ser interpretada de forma cautelosa (VAN DEN BEMT; ZWIKKER; VAN DEN ENDE, 2012).

2.4.4.2 Fatores relacionados ao sistema de saúde

Um estudo com medicamentos biológicos anti-TNF encontrou que serviços de saúde pouco desenvolvidos com inadequado ou reembolso inexistente por planos de saúde pode negativamente afetar a adesão (CURKENDALL *et al.*, 2008).

2.4.4.3 Fatores relacionados à doença

Diversos fatores têm sido associados à menor persistência ao tratamento com anti-TNF nas doenças reumáticas, como comorbidades - insuficiência renal crônica (YANG *et. al.*, 2012), maior atividade da doença no início do tratamento (HEIBERG *et al.*, 2008), diagnóstico de artrite reumatoide - em comparação com a EA (PAVELKA *et al.* 2009; HEIBERG *et al.*, 2008), maior pontuação na escala visual analógica global da doença avaliada pelo médico (HEIBERG *et al.*, 2008), ausência de artrite periférica na EA (KRISTENSEN *et al.*, 2010; ARENDS *et al.*, 2011), alto *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) na EA (ARENDS *et al.*, 2011), menor velocidade de hemossedimentação na EA (ARENDS *et al.*, 2011) e baixa capacidade funcional medida pelo elevado *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) na AR (NEOVIUS *et al.*, 2013).

Na direção contrária, outros fatores foram preditores de baixo risco de descontinuação, como uso prévio de MMCD na AR (LI *et al.*, 2010) e uso concomitante de MMCD na AR (NEOVIUS *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2012).

São encontradas associações conflitantes em relação à duração da doença. Enquanto a longa duração da doença esteve associada com baixo risco de

descontinuação na AR (NEOVIUS *et al.*, 2013), a menor duração foi associada à maior adesão ao tratamento (BART *et al.*, 2009).

2.4.4.4 Fatores relacionados à terapia

Uma maior chance de descontinuação e menor adesão ao tratamento com anti-TNF foram associadas à ocorrência de eventos adversos (YANG *et al.*, 2012; BART *et al.*, 2009).

Entre pacientes portadores de AR em uso de biológicos subcutâneos, Huynh *et al.* (2014) encontraram que existe uma preferência por tratamentos com intervalos mais longos entre as injeções.

2.4.4.5 Fatores relacionados aos pacientes

Os pacientes parecem aderir melhor quando o regime de tratamento faz sentido a eles, quando o tratamento parece ser eficaz e quando acreditam que o medicamento é necessário. Portanto, o conhecimento do paciente, as crenças sobre sua doença e seu tratamento parecem influenciar o comportamento de adesão (BART *et al.*, 2009, VAN DEN BEMT; ZWIKKER, VAN DEN ENDE, 2012; DE KLERK *et al.*, 2003).

2.5 Troca de medicamento

A troca de um biológico para outro é considerada, por muitos estudos, racional tanto na artrite reumatoide quanto nas espondiloartrites (EA e AP), uma vez que há diferenças na estrutura química, no mecanismo de ação e no perfil de segurança de cada biológico (SCRIVO *et al.*, 2009; PACCOU *et al.*, 2011).

A SBR recomenda, no tratamento da AR, um período mínimo de três meses e máximo de seis meses de avaliação clínica para realizar a troca de esquema terapêutico entre os medicamentos biológicos. A troca pode ocorrer devido à falta de eficácia ou ocorrência de eventos adversos (MOTA *et al.*, 2012; VIRKKI *et al.*, 2011).

Nas recomendações mais recentes do *American College of Rheumatology* (SINGH *et al.*, 2012), a troca entre medicamentos biológicos foi abordada de forma detalhada. Se um paciente ainda apresentar atividade da doença moderada ou elevada após 3 meses de terapia com um biológico anti-TNF e isto for devido a uma falta ou perda de eficácia, é recomendada a troca para outro biológico anti-TNF ou outro biológico não anti-TNF.

No caso de um paciente, apresentando atividade da doença moderada ou elevada, que falha ao tratamento com anti-TNF devido à ocorrência de efeitos adversos graves, a recomendação é trocar por um biológico que não seja anti-TNF. Se a falha fosse devida a efeitos adversos não graves, a troca recomendada seria de outro biológico anti-TNF ou não anti-TNF.

O PCDT brasileiro de AR recomenda que, em caso de falha primária a um anti-TNF, deve-se utilizar um biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Já em caso de falha secundária a um anti-TNF, a recomendação é de troca por um segundo anti-TNF ou por abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais (BRASIL, 2013b).

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) também recomenda a troca entre medicamentos biológicos anti-TNF nos casos de falha ao tratamento na artrite psoriásica (GOSSEC *et al.*, 2012).

Na Espondilite, a ASAS/EULAR aponta que a troca entre medicamentos biológicos pode beneficiar o tratamento, uma vez que a formação de anticorpos pode estar envolvida no fenômeno de perda de resposta (não resposta secundária) e que esses pacientes parecem ter um potencial maior de resposta a um segundo anti-TNF do que os não respondedores primários.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a não adesão e a não persistência ao tratamento com agentes biológicos em pacientes adultos, portadores de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, atendidos no Estado de Minas Gerais, em 2011.

3.2 Objetivos específicos:

- a) descrever o perfil de utilização de medicamentos biológicos pelos pacientes que iniciaram o tratamento no SUS em 2011;
- b) mensurar a não adesão ao tratamento com medicamentos biológicos desses pacientes;
- c) mensurar a não persistência ao tratamento com medicamentos biológicos desses pacientes e
- d) identificar os fatores associados à não adesão e à não persistência do tratamento com medicamentos biológicos desses pacientes.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho

Estudo prospectivo não concorrente (coorte histórica) tendo como fonte de dados os registros de dispensação obtidos no Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH) utilizado pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais para atendimento aos usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

4.2 População

Todos os pacientes atendidos pela primeira vez com agentes biológicos para tratamento de AR, AP e EA pelo CEAF em Minas Gerais, no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2011, foram incluídos no estudo. Os critérios de elegibilidade foram: adultos (idade \geq 18 anos); diagnóstico de AR, AP ou EA (conforme Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua 10ª edição – CID-10: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0 e M06.8; M07.0 e M07.3; ou M45; respectivamente); e que não tivessem utilizado qualquer biológico nos 365 dias anteriores à data do primeiro registro de atendimento de biológico no ano de 2011. Foi considerado que todos os pacientes atendiam aos critérios de diagnóstico do PCDT da AR vigente e aos critérios estabelecidos em âmbito estadual para EA e AP, uma vez que esses são pré-requisitos para inserção do paciente no CEAF.

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide Juvenil (CID-10 M08.0), Doença de Crohn (CID-10 K50.0, K50.1 e K50.8), Retocolite Ulcerativa (CID-10 K51.0) e Psoríase (CID-10 L40.1). Pacientes que receberam infliximabe durante o período também foram excluídos. Essa exclusão foi feita por dois motivos principais. O primeiro se refere à via de administração do infliximabe, intravenosa, o que requer sua aplicação em hospitais ou centros de infusão. Os demais biológicos são de uso subcutâneo, autoaplicáveis, que não necessitam um local de aplicação especial. Essa diferença na administração do medicamento pode influenciar substancialmente na condução do tratamento. Além disso, a quantidade de frascos

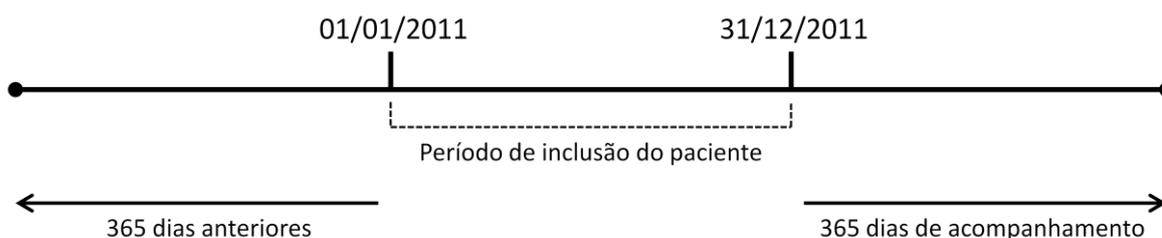
fornecida pela Farmácia não corresponde exatamente à dose efetivamente aplicada e nem ao momento da aplicação. Os frascos fornecidos são de 100 mg, não sendo fracionáveis. A dose usual é de 3 mg/kg de peso a cada oito semanas. Entretanto, no início do tratamento com infliximabe, é indicada uma dose de indução, com aplicações nas semanas 0, 2 e 6, e após a cada 8 semanas (BRASIL, 2006c). Assim, constatou-se que os intervalos entre os registros de dispensação da Farmácia não se mostraram consistentes para o cálculo da adesão e persistência.

O *software* SIGH utilizado para dispensação de medicamentos do CEAF está presente em 26 das 28 regionais de saúde nas quais se divide o estado de Minas Gerais. As regionais de Barbacena e Manhumirim possuem registros manuais e, portanto, os pacientes atendidos nessas localidades não foram incluídos no estudo.

4.3 Eventos

Neste estudo foram avaliados dois eventos principais: a não adesão e a não persistência ao tratamento com biológicos em pacientes com doenças reumáticas. As análises foram realizadas a partir dos registros de dispensação dos medicamentos do CEAF no Estado de Minas Gerais. A data do primeiro atendimento na Farmácia (primeira dispensação) constituiu a linha base do estudo. Foram considerados pacientes novos aqueles que não fizeram uso de qualquer agente biológico nos 365 dias anteriores. Cada paciente foi acompanhado pelos 365 dias posteriores à data da primeira dispensação para mensuração dos eventos (**Figura 1**).

Figura 1 - Período do estudo



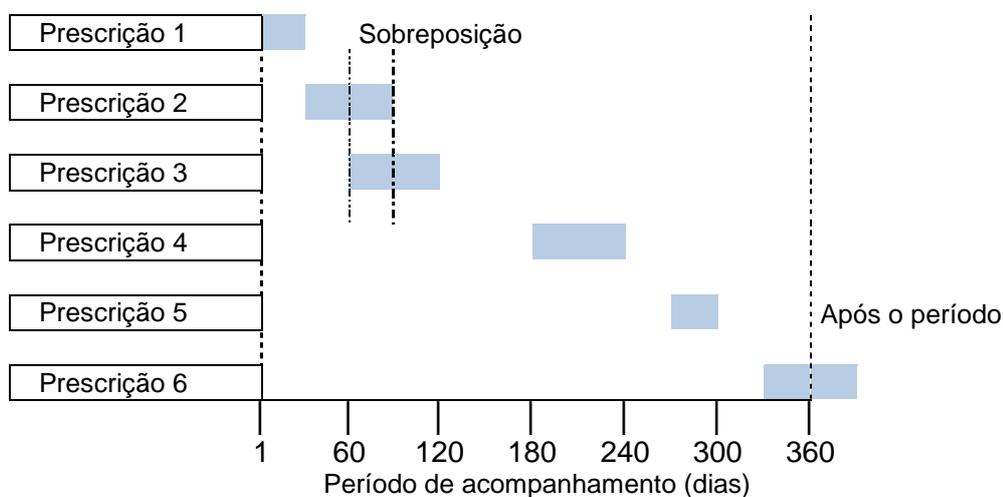
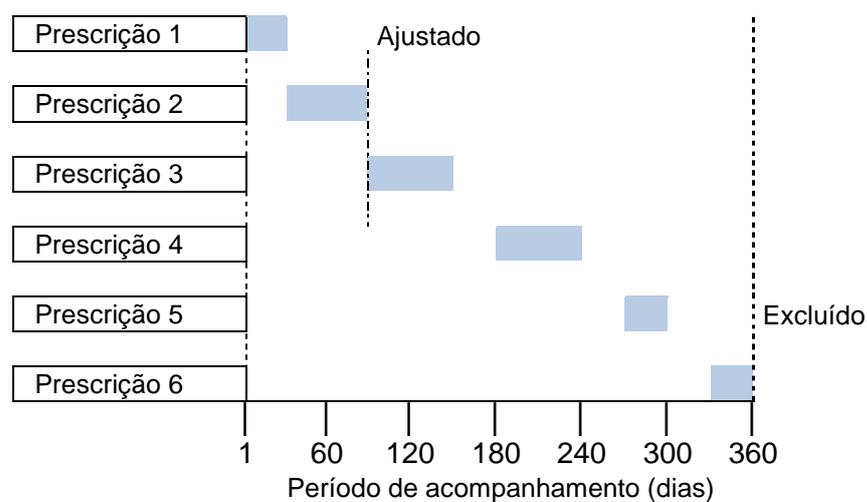
4.3.1 Não adesão

Foi avaliada a não adesão dos pacientes ao tratamento com os biológicos adalimumabe e etanercepte. Adotou-se a proporção de dias cobertos (PDC) como medida para a análise desse evento. Essa opção baseou-se nas características do fornecimento de medicamento e agendamento dos pacientes do CEAF em MG. Esse serviço possibilita o fornecimento antecipado do medicamento, sendo os dias de antecipação considerados para o agendamento do próximo atendimento.

A PDC foi calculada somando-se a quantidade de dias em que o paciente ficou em posse do medicamento durante um período fixo de 365 dias. Foram considerados os períodos de posse tanto com o adalimumabe quanto com o etanercepte para o mesmo paciente, inclusive quando houve troca entre eles. Se os dias de posse com outro biológico não fossem considerados, um paciente poderia ser classificado como não aderente ao tratamento mesmo seguindo as recomendações prescritas.

Os seguintes passos metodológicos foram percorridos (NAU; LESLIE *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2010):

1. Foi determinado o período de seguimento do paciente, que foi definido como os 365 dias subsequentes à data da primeira prescrição do biológico;
2. Dentro do período de acompanhamento, contaram-se os dias em que o paciente foi coberto pelo medicamento baseado na data de atendimento da prescrição e dias de fornecimento. Quando a prescrição se sobrepôs a do abastecimento anterior, em seguida foi ajustada a data de início da prescrição como o dia após o fim do abastecimento anterior (**Figuras 2 e 3**). Quando ocorreu a troca de medicamento, os dias de posse que sobrepuseram ao abastecimento anterior (do primeiro biológico) não foram contabilizados e
3. Dividiu-se o número de dias em que o paciente foi coberto pelo medicamento (passo 2) pelo período de seguimento (passo 1).

Figura 2 - Exemplo de períodos de dias cobertos com medicamento sem ajuste**Figura 3** - Exemplo de períodos de dias cobertos com medicamento após ajuste

Foram considerados aderentes os pacientes que apresentaram $PDC \geq 0,80$ e não aderentes quando $PDC < 0,80$ para todas as doenças. O ponto de corte de 0,80 é comumente encontrado em outros estudos de adesão de medicamentos biológicos utilizados no tratamento da AR (LI *et al.*, 2010; TANG *et al.*, 2008; HARLEY *et al.*, 2003; BORAH *et al.*, 2009).

A quantidade de dias de fornecimento foi mensurada por meio da quantidade dispensada, tendo como referência as doses preconizadas no PCDT (AR), nos

Consensos (AP e EA) e também a quantidade mensal de medicamento autorizada pelo CEAF (BRASIL, 2009). As apresentações farmacêuticas disponibilizadas pelo CEAF/MG foram: adalimumabe seringa preenchida de 40 mg; etanercepte seringa preenchida de 25 mg e de 50 mg. A dose preconizada para uso do adalimumabe é de 40 mg a cada duas semanas e do etanercepte é de 50 mg semanalmente. Dessa forma, duas seringas de adalimumabe de 40 mg, oito seringas de etanercepte 25 mg ou quatro seringas de etanercepte de 50 mg forneceram 28 dias de posse do medicamento (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Cálculo dos dias de fornecimento dos biológicos adalimumabe e etanercepte conforme apresentação farmacêutica, dose preconizada e quantidade dispensada

Medicamento	Dose preconizada*	Quantidade dispensada	Dias de fornecimento
Adalimumabe 40 mg	40 mg a cada duas semanas	1 seringa	14 dias
Etanercepte 25 mg	50 mg semanal	2 seringas	7 dias
Etanercepte 50 mg	50 mg semanal	1 seringa	7 dias

*Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide (BRASIL, 2006c).

4.3.2 Não persistência

A persistência foi avaliada de duas maneiras: de forma dicotômica (sim ou não) e apresentada em forma de curva de probabilidade que descreve o nível de persistência ao longo do tempo. Como variável dicotômica, a não persistência foi definida como a ocorrência de intervalo, igual ou superior a 60 dias consecutivos, sem a posse do primeiro biológico. Esse intervalo foi usado em outros estudos de biológicos em AR (OGALE; HITRAYA; HENK, 2011; LI *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2008) e AP (CHASTEK *et al.*, 2012). Assim, foram considerados não persistentes aqueles pacientes que interromperam o tratamento por, no mínimo, 60 dias consecutivos.

Como curva de probabilidade de persistência, foi considerado como evento para a interrupção do tratamento o intervalo igual ou superior a 60 dias consecutivos sem fornecimento do primeiro biológico. O tempo em que o paciente persistiu com o tratamento foi considerado como a soma dos dias contados a partir da data do primeiro atendimento até o último antes de ocorrer o intervalo. Foram somados a esse tempo os dias de posse da última dispensação. O tempo de tratamento com o

mesmo ou outro biológico após o período de interrupção não foi incluído na contagem.

Os eventos de troca de biológico e retratamento com o mesmo biológico foram apresentados separadamente.

4.4 Fatores associados

Os seguintes fatores foram avaliados quanto à probabilidade de associação com a não adesão ou com a não persistência ao tratamento:

- Sexo (masculino e feminino);
- Idade (em anos);
- Medicamento no início do tratamento (adalimumabe e etanercepte);
- Diagnóstico (artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante);
- Troca de medicamento (sim e não);
- IDH do município de residência.

A troca de medicamento foi avaliada apenas para a não adesão ao tratamento. Esse fator não foi incluído na análise de não persistência, uma vez que essa só avaliou o tempo de tratamento com o primeiro biológico.

4.5 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de medidas de tendência central para variáveis contínuas e medidas de frequência para as categóricas. As diferenças de proporção foram analisadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. Regressão logística foi utilizada para avaliar o efeito independente das variáveis explicativas comparando os grupos aderentes e não aderentes; persistentes e não persistentes. Considerou-se, como critério de inclusão das variáveis independentes no modelo inicial, um valor de $p \leq 0,15$ na análise bivariada, com a exclusão sequencial de variáveis sem efeito independente significativo. A estatística de *Hosmer-Lemeshow* foi utilizada para análise de adequação do modelo logístico final. Para avaliação da probabilidade de persistência ao tratamento e seus fatores

associados, foram utilizadas técnicas estatísticas de análise de sobrevivência. Houve censura à direita dos dados dos pacientes que não descontinuaram o tratamento durante o período de acompanhamento, ou seja, o tempo para a ocorrência do evento foi superior ao tempo de acompanhamento do estudo. Foi utilizada a técnica de Kaplan-Meier para avaliar o comportamento das curvas de probabilidade de persistência para cada variável independente, estratificada de acordo com suas categorias. O teste de log-rank foi empregado para testar a hipótese nula de não diferença entre as curvas. Foram utilizados os modelos univariado e multivariado de riscos proporcionais de Cox para estudar o efeito independente das variáveis explicativas. Todas as análises adotaram o nível de significância de 0,05.

Os dados foram manipulados utilizando o software *phpMyAdmin*. Foi utilizado o programa estatístico R versão 3.0.1.

4.6 Aspectos Éticos

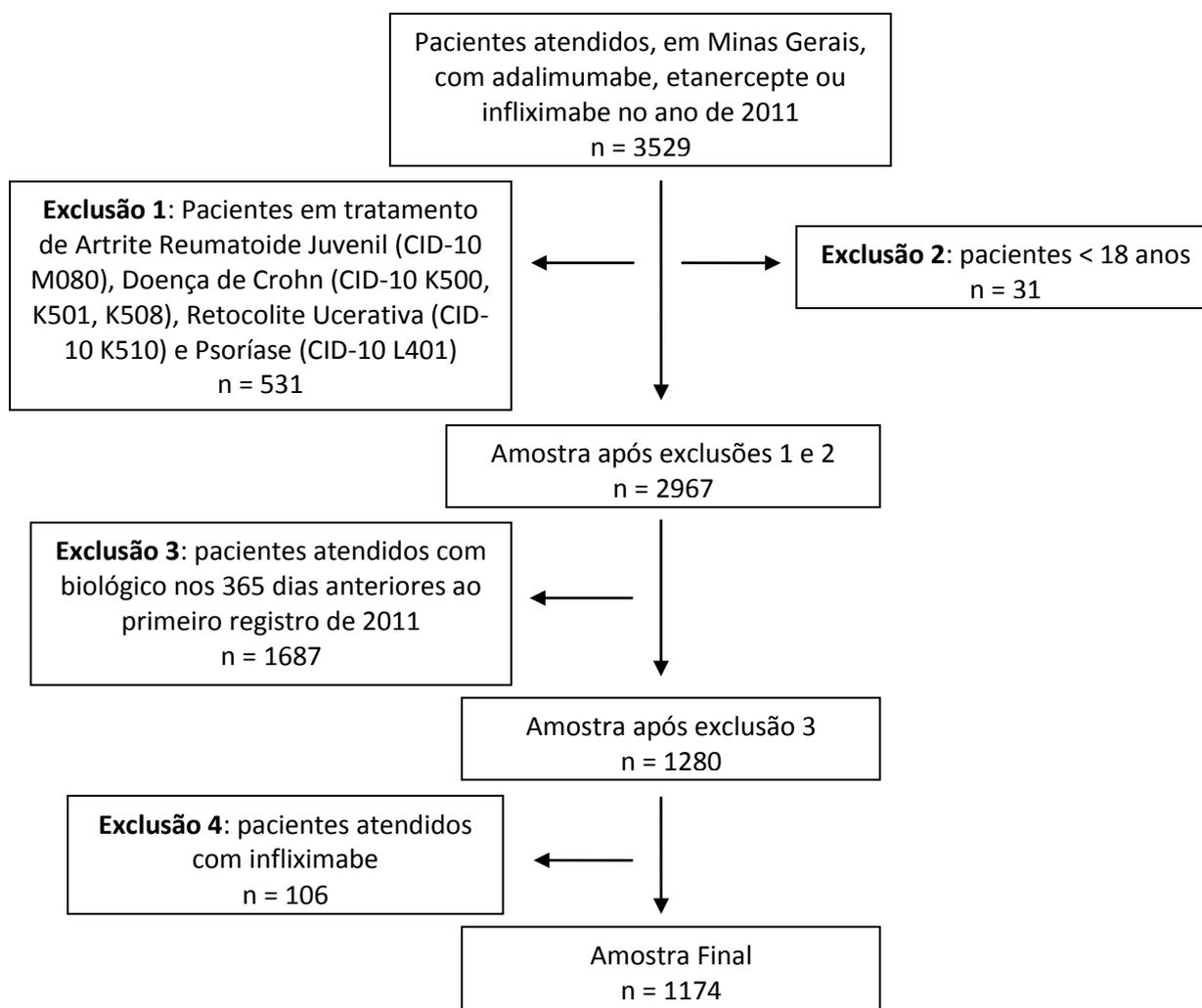
Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (AP) e espondilite anquilosante (EA), Brasil e Minas Gerais”, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – (COEP) em 26/05/2011 sob o parecer nº ETIC 0069.0.203.000-11 (**ANEXO E**).

5 RESULTADOS

5.1 Descrição da população estudada

No ano de 2011, 3529 pacientes receberam, por pelo menos uma vez, os biológicos adalimumabe, etanercepte e/ou infliximabe. Aplicando os critérios de elegibilidade de idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico de artrite reumatoide (CID-10 M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8), artrite psoriásica (CID-10 M07.0, M07.3) ou espondilite anquilosante (CID-10 M45), 2967 eram potencialmente elegíveis. Desses, 1280 foram identificados como pacientes em início de tratamento, pois não tiveram registro de nenhum biológico nos 365 dias anteriores ao primeiro atendimento identificado no ano de 2011. Os pacientes que receberam infliximabe durante o período foram, então, excluídos da amostra (n = 106), resultando em uma amostra com 1174 pacientes (**Figura 4**).

Figura 4 - Número de pacientes incluídos e excluídos no banco de dados



Dos 1174 pacientes, 758 (64,6%) foram diagnosticados com AR, 99 (8,4%) com AP e 317 (27,0%) com EA. De acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10) registrada no primeiro atendimento, a maioria dos pacientes (n = 451; 59,5%) com artrite reumatoide foi classificada como portadora de outras artrites reumatoides soropositivas (CID-10 M05.8). Dentre os pacientes com artrite psoriásica, a classificação de outras artropatias sobressaiu à artropatia psoriásica interfalângiana distal (64,6% *versus* 35,4%; respectivamente). Para a espondilite anquilosante, há apenas uma CID-10 específica (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes atendidos com os biológicos adalimumabe e etanercepte por CID-10 - Minas Gerais, 2011

Doença	CID-10	Descrição	n	%
Artrite Reumatoide	M05.0	Síndrome de Felty	62	8,2
	M05.1	Doença reumatoide do pulmão	2	0,3
	M05.2	Vasculite reumatoide	1	0,1
	M05.3	Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas	51	6,7
	M05.8	Outras artrites reumatoides soropositivas	451	59,5
	M06.0	Artrite reumatoide soronegativa	151	19,9
	M06.8	Outras artrites reumatoides especificadas	40	5,3
	Total	-	758	-
Artrite Psoriásica	M07.0	Artropatia psoriásica interfalângiana distal	35	35,4
	M07.3	Outras artropatias psoriásicas	64	64,6
	Total	-	99	-
Espondilite Anquilosante	M45	Espondilite Anquilosante	317	100,0
	Total	-	317	-

Os pacientes com AR eram mais velhos que os demais na data da primeira prescrição com biológico, sendo a média de idade de $52,2 \pm 13,3$; $49,8 \pm 14,2$ e $41,0 \pm 11,4$ anos entre os pacientes com AR, AP e EA, respectivamente ($p < 0,001$; **Tabela 3**). O teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors apresentou distribuição não normal para a variável idade ($p = 0,003$). As medianas encontradas foram 53, 51 e 40 anos para AR, AP e EA, respectivamente. Foi feita comparação múltipla pós teste Kruskal-Wallis, que demonstrou diferença significativa de idade entre todas as doenças. A idade entre os pacientes com AR variou de 19 a

90 anos, entre os pacientes com AP de 19 a 82 anos e entre os de EA de 20 a 76 anos.

Tabela 3 - Características dos pacientes que iniciaram o uso dos biológicos adalimumabe e etanercepte em 2011 por diagnóstico, SUS/MG

Característica	Número de pacientes (%)			Total	Valor-p
	Artrite Reumatoide	Artrite Psoriásica	Espondilite Anquilosante		
Total	758 (64,6)	99 (8,4)	317 (27,0)	1174	-
Idade (anos)					
média±DP	52,2±13,3	49,8±14,2	41,0±11,4	49,0±13,8	<0,001 ^a
mediana	53,0	51,0	40,0	49,5	
Sexo					
Feminino	639 (84,3)	43 (43,4)	106 (33,4)	788 (67,1)	<0,001 ^b
Masculino	119 (15,7)	56 (56,6)	211 (66,6)	386 (32,9)	
Medicamento					
Adalimumabe	429 (56,6)	49 (49,5)	158 (49,8)	636 (54,2)	0,080 ^b
Etanercepte	329 (43,4)	50 (50,5)	159 (50,2)	538 (45,8)	
IDH-M					
[0.587,0.713]	183 (24,1)	17 (17,2)	99 (31,2)	299 (25,5)	0,019 ^b
(0.713,0.756]	205 (27,0)	23 (23,2)	64 (20,2)	292 (24,9)	
(0.756,0.778]	193 (25,5)	27 (27,3)	83 (26,2)	303 (25,8)	
(0.778,0.813]	177 (23,4)	32 (32,3)	71 (22,4)	280 (23,9)	

^aTeste de Kruskal-Wallis

^bTeste de qui-quadrado

A **Figura 5** representa um mapa perceptual resultante da correspondência entre as variáveis doença e faixa etária, que permitiu a visualização da associação das faixas etárias menores, 18- 29 anos e 30-39 anos, com a EA, enquanto a faixa etária de 60 anos e mais foi mais associada à AR.

Em relação à distribuição por sexo, a maioria dos pacientes com AR eram mulheres (84,3%), enquanto para AP e EA esses valores foram menores (43,4 e 33,4%; respectivamente). A mediana da idade dos pacientes do sexo feminino e masculino na AR foi de 53 e 51 anos ($p = 0,840$), na AP foi 53 e 49 anos ($p = 0,401$) e na EA foi de 43 e 38 anos ($p = 0,001$), respectivamente. A distribuição da variável idade por sexo e doença pode ser visualizada pela **Figura 6**.

Figura 5 - Mapa Perceptual via Análise de Correspondência das variáveis doença e faixa etária

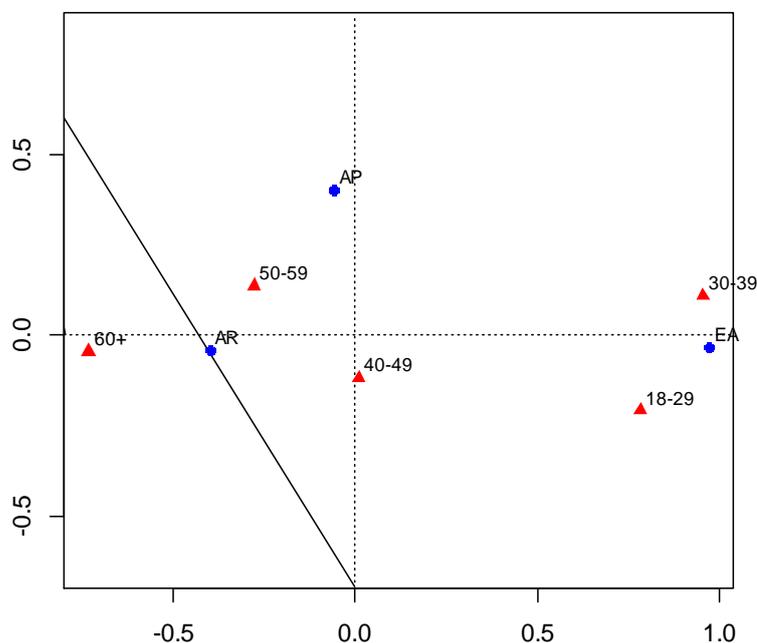
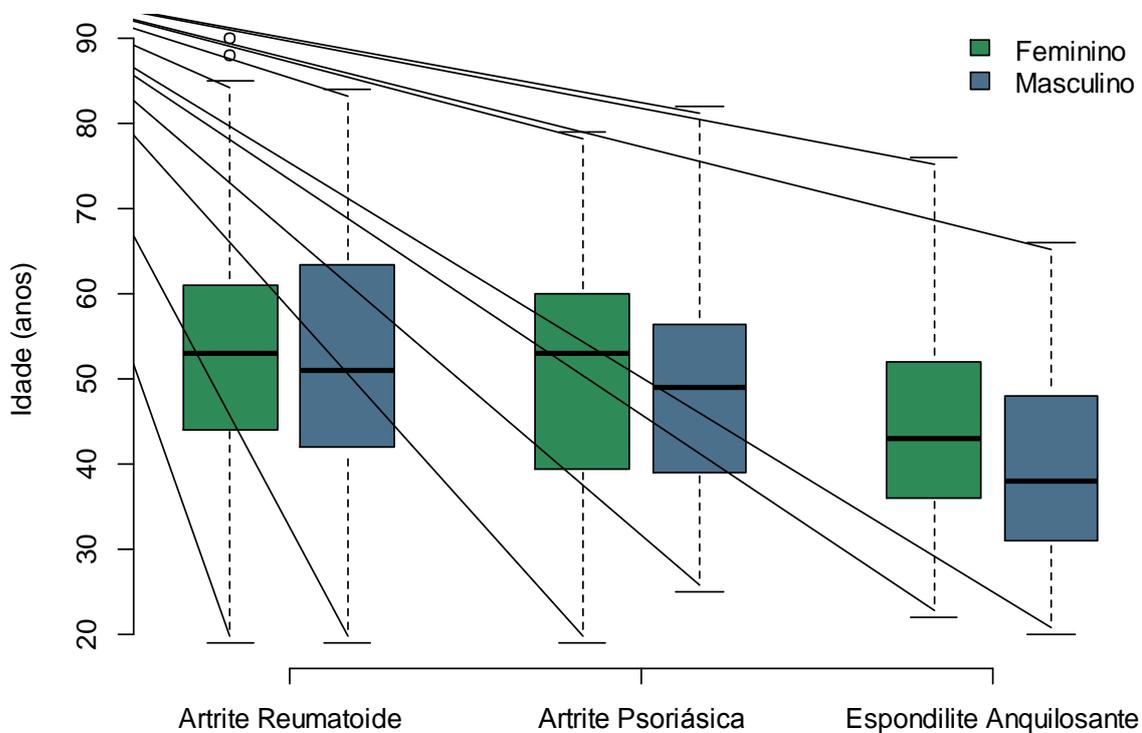


Figura 6 – Distribuição da variável idade por sexo e doença



O medicamento adalimumabe foi utilizado no início do tratamento por mais da metade dos pacientes (54,2%; n = 636). Dentre os pacientes com artrite reumatoide,

o adalimumabe foi o medicamento mais usado no início do tratamento quando comparado a etanercepte (56,6% *versus* 43,4%). O uso do adalimumabe no início do tratamento foi identificado em 49 (49,5%) dos pacientes enquanto etanercepte foi identificado em 50 (50,5%) pacientes com AP. Dentre os pacientes portadores de espondilite anquilosante, quase metade (n = 158; 49,8%) iniciou com adalimumabe e a outra parte (n = 159; 50,2%) com etanercepte.

Quando se observa a distribuição dos pacientes entre os diferentes diagnósticos por índice de desenvolvimento humano municipal (IDH-M), verifica-se que há uma tendência de maior número de pacientes com artrite psoriásica quanto maior o IDH-M da residência.

A **Tabela 4** contém a distribuição dos pacientes por macrorregião de saúde de atendimento. As macrorregiões de saúde que tiveram maior número de pacientes atendidos foram Sul (30,7%) e Centro (23,6%), sendo o somatório das duas correspondente a mais da metade dos pacientes. Entretanto, quando se compara o número de pacientes atendidos pelo número de habitantes da macrorregião, observa-se que a região Sul é a que possui a maior razão número de pacientes atendidos por 100.000 habitantes (13,83), seguida das regiões Sudeste (10,02) e Triângulo do Norte (9,84).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes que iniciaram o uso de adalimumabe e etanercepte no ano de 2011 por macrorregião de saúde, SUS/MG

Macrorregião de saúde	Pacientes atendidos (A)		Censo Populacional (2010) ¹ (B)		Paciente atendido / 100.000 hab (C=A/B*100000)
	n	%	N	%	
Global (estado de MG) ²	1174	-	18.652.628	-	6,29
Centro	277	23,6	6.064.758	32,5	4,57
Centro Sul ³	16	1,4	248.422	1,3	6,44
Jequitinhonha	4	0,3	411.607	2,2	0,97
Leste	27	2,3	1.452.563	7,8	1,86
Leste do Sul ⁴	9	0,8	336.835	1,8	2,67
Nordeste	6	0,5	810.597	4,3	0,74
Noroeste	55	4,7	652.954	3,5	8,42
Norte	24	2,0	1.577.300	8,5	1,52
Oeste	76	6,5	1.173.610	6,3	6,48
Sudeste	144	12,3	1.437.622	7,7	10,02
Sul	361	30,7	2.609.602	14,0	13,83
Triângulo do Norte	116	9,9	1.178.946	6,3	9,84
Triângulo do Sul	59	5,0	697.812	3,7	8,45

¹Fonte: IBGE

²Excluídas as Regionais de Saúde de Barbacena e Manhumirim

³Excluída a Regional de Saúde de Barbacena

⁴Excluída a Regional de Saúde de Manhumirim

5.2 Não adesão

A não adesão, considerada como a razão entre os dias cobertos por medicamento biológico e o tempo de acompanhamento inferior a 0.80, foi identificada em 399 (34,0%) pacientes.

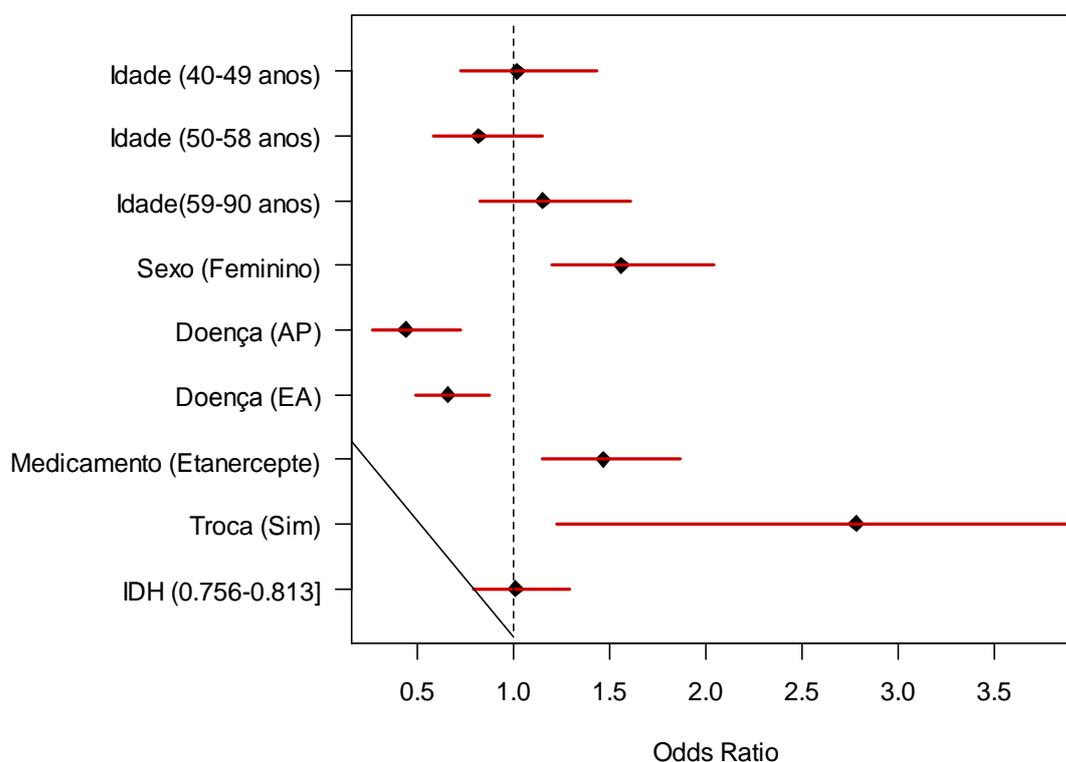
No modelo univariado, verificou-se que há diferença significativa na taxa de adesão quando se avalia sexo, doença, medicamento e troca de biológico ($p < 0,05$; **Tabela 5**; **Figura 7**). Comparando-se os sexos, as mulheres apresentaram maior não adesão do que os homens (37,2% *versus* 27,5%; $p = 0,001$). Os pacientes em início de tratamento com etanercepte também apresentaram maior taxa de não adesão (38,7%) quando comparados aos que iniciaram com adalimumabe (30,0%; $p = 0,002$), assim como pacientes que trocaram de medicamento biológico comparados

àqueles que não trocaram foram menos aderentes (não adesão de 58,3% *versus* 33,5%; $p = 0,015$). Na direção oposta, os pacientes com AP e EA apresentaram menor não adesão quando comparados aos pacientes com AR (não adesão de 21,2% e 28,7%, respectivamente, *versus* 37,9%; $p < 0,05$). A taxa de não adesão foi semelhante quando se comparou as faixas etárias e o IDH do município de residência dos pacientes.

Tabela 5 - Análise univariada da associação de variáveis selecionadas e não adesão ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012

Variável	Não Aderentes (PDC<0,8)				
	n	%	OR bruta	I.C. - 95%	Valor-p
Total (n=1174)	399	34,0	-	-	-
Idade					
1º quartil (19-39 anos) (n=313)	107	34,2	1,00	-	-
2º quartil (40-49 anos) (n=274)	95	34,7	1,02	0,73-1,44	0,902
3º quartil (50-58 anos) (n=304)	91	29,9	0,82	0,59-1,15	0,259
4º quartil (59-90 anos) (n=283)	106	37,5	1,15	0,82-1,61	0,406
Sexo					
Masculino (n=386)	106	27,5	1,00	-	-
Feminino (n=788)	293	37,2	1,56	1,20-2,04	0,001*
Doença					
AR (n=758)	287	37,9	1,00	-	-
AP (n=99)	21	21,2	0,44	0,27-0,73	0,001*
EA (n=99)	91	28,7	0,66	0,50-0,88	0,004*
Medicamento					
Adalimumabe (n=636)	191	30,0	1,00	-	-
Etanercepte (n=538)	208	38,7	1,47	1,15-1,87	0,002*
Troca					
Não (n=1150)	385	33,5	1,00	-	-
Sim (n=24)	14	58,3	2,78	1,22-6,32	0,015*
IDH-M					
[0.587,0.756] (n=591)	200	33,8	1,00	-	-
(0.756,0.813] (n=583)	199	34,1	1,01	0,80-1,29	0,916

*Valor $p < 0,05$

Figura 7 – Razão de chance para não adesão ao tratamento nos modelos univariados

A análise multivariada, por meio de regressão logística (**Tabela 6**), avaliou a possível associação de fatores selecionados com não adesão. As variáveis idade, sexo, doença, medicamento e troca foram consideradas significativas no modelo final ($p < 0,05$).

Pacientes com idade entre 50 e 58 anos foram mais aderentes (OR = 0,68 para não adesão; $p = 0,027$) quando comparados aos pacientes na faixa etária de 19 a 39 anos. Os pacientes do sexo feminino apresentaram 1,37 vezes mais chance de não aderirem ao tratamento quando comparados aos pacientes do sexo masculino ($p = 0,048$). A análise mostrou que os pacientes portadores de artrite reumatoide tiveram mais chance de não aderirem ao tratamento quando comparados aos pacientes de artrite psoriásica (OR = 0,48; IC 95%: 0,29-0,81) e de espondilite anquilosante (OR = 0,71; IC 95%: 0,50-0,99). Quando se avaliou o medicamento no início do tratamento, o uso inicial de etanercepte se relacionou com uma chance maior de não adesão em relação aos pacientes que iniciaram o uso com adalimumabe (OR = 1,57; IC 95%:

1,23-2,01). A troca de medicamento durante o período também se relacionou à maior chance de não adesão à terapia biológica (OR = 2,69; IC 95%: 1,17-6,20).

Tabela 6 - Modelo de regressão logística para análise da não adesão ao tratamento de doenças reumáticas com biológicos em pacientes no início do tratamento - Minas Gerais, 2011-2012

Variável	OR	I.C. - 95%	Valor-p
Idade			
1º quartil (19-39 anos) (n=313)	1,00	-	-
2º quartil (40-49 anos) (n=274)	0,89	0,62-1,26	0,505
3º quartil (50-58 anos) (n=304)	0,68	0,47-0,96	0,027*
4º quartil (59-90 anos) (n=283)	0,87	0,61-1,26	0,470
Sexo			
Masculino (n=386)	1,00	-	-
Feminino (n=788)	1,37	1,01-1,87	0,048*
Doença			
AR (n=758)	1,00	-	-
AP (n=99)	0,48	0,29-0,81	0,006*
EA (n=317)	0,71	0,50-0,99	0,045*
Medicamento no início do tto			
Adalimumabe (n=637)	1,00	-	-
Etanercepte (n=539)	1,57	1,23-2,01	<0,001*
Troca			
Não	1,00	-	-
Sim	2,69	1,17-6,20	0,020*

*Valor $p < 0,05$

Hosmer-Lemeshow: $p = 0,959$

A avaliação da adequação do modelo pelo Teste de Hosmer-Lemeshow demonstrou um ajuste adequado do modelo de regressão logística ($p = 0,959$).

5.3 Não persistência

A não persistência ao tratamento foi avaliada de forma dicotômica e em forma de curva de probabilidade de persistência. O evento considerado foi um intervalo igual ou superior a 60 dias consecutivos sem a posse do primeiro medicamento biológico.

A não persistência, avaliada de forma dicotômica, foi observada em 248 pacientes (**Tabela 7**). Avaliando os resultados do cruzamento entre as variáveis dicotômicas da não persistência e da não adesão à terapia biológica, evidencia-se a associação entre essas medidas. Entre os pacientes persistentes, 768 (82,9%) foram aderentes. Entre os pacientes não persistentes, 241 (97,2%) também foram não aderentes.

Tabela 7 - Distribuição da não adesão e da não persistência ao tratamento biológico em pacientes com doenças reumáticas, SUS-MG

Variável	Não persistente		Persistente		Total	Valor-p ^a
	n	%	N	%		
Aderente						
Não	241	97,2	158	17,1	399	<0,001
Sim	7	2,8	768	82,9	775	
Total	248	100,0	926	100,0	1174	

^aTeste de qui-quadrado

Os sete pacientes não persistentes, que foram também aderentes, trocaram de biológico. Na medida de adesão, foram considerados os dois tratamentos biológicos na contagem dos dias cobertos por medicamento. Nessa avaliação de persistência, os dias de tratamento com outro biológico e até mesmo com o mesmo biológico, porém após intervalo igual ou superior a 60 dias, não foram considerados. Os eventos de troca e retratamento foram abordados separadamente.

Observa-se também que, entre os pacientes que não aderiram à terapia (n = 399), 241 (60,4%) apresentaram um intervalo sem medicamento por um período contínuo de pelo menos 60 dias. Os demais pacientes que não aderiram à terapia (n = 158) apresentaram intervalos descontínuos sem o medicamento.

Na análise univariada, as variáveis independentes sexo e doença mostraram-se associadas à não persistência (**Tabela 8**). Pacientes do sexo feminino tiveram maior chance de não persistirem ao tratamento quando comparados aos pacientes do sexo masculino (OR = 1,65; IC 95%: 1,21-2,29). Por outro lado, pacientes portadores de artrite psoriásica e espondilite anquilosante apresentaram menor chance de não persistirem (OR = 0,54 e OR = 0,70; respectivamente, $p < 0,05$) quando comparados aos pacientes de artrite reumatoide.

A diferença entre as demais variáveis - idade, medicamento e IDH-M - não apresentou significância estatística nessa análise univariada.

Tabela 8 - Análise univariada da associação entre as variáveis e a não persistência ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012

Variável	Não persistente		OR bruta	I. C. - 95%	Valor-p
	n	%			
Total (n=1174)	248	21,1	-	-	-
Idade					
1º quartil (19-39 anos) (n=313)	61	19,5	1,00	-	-
2º quartil (40-49 anos) (n=274)	57	20,8	1,09	0,72-1,63	0,693
3º quartil (50-58 anos) (n=304)	59	19,4	0,99	0,67-1,48	0,980
4º quartil (59-90 anos) (n=283)	71	25,1	1,38	0,94-2,04	0,102
Sexo					
Masculino (n=386)	61	15,8	1,00	-	-
Feminino (n=788)	187	23,7	1,65	1,21-2,29	0,002*
Doença					
AR (n=758)	178	23,5	1,00	-	-
AP (n=99)	14	14,1	0,54	0,30-0,97	0,039*
EA (n=317)	56	17,7	0,70	0,50-0,98	0,036*
Medicamento					
Adalimumabe (n=636)	126	19,8	1,00	-	-
Etanercepte (n=538)	122	22,7	1,19	0,90-1,57	0,231
IDH-M residencial					
[0.587,0.756] (n=591)	120	10,2	1,00	-	-
(0.756,0.813] (n=583)	128	10,9	1,10	0,83-1,46	0,490

*Valor $p < 0,05$

Na análise multivariada, apenas a variável sexo se manteve significativa. Sendo assim, mulheres tiveram mais chance de não persistência ao tratamento do que os homens (OR = 1,65; $p = 0,002$; **Tabela 9**).

Tabela 9 - Modelo de regressão logística para análise da não persistência ao tratamento de doenças reumáticas com biológicos em pacientes que iniciaram o tratamento em 2011, SUS/MG

Variável	OR	I.C. - 95%	Valor-p
Sexo			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	1,65	1,21-2,29	0,002

A não persistência ao tratamento também foi avaliada de forma contínua, em dias de tratamento. A **Figura 8** representa a curva geral de probabilidade de persistência ao tratamento biológico durante o período de 365 dias.

As **Figuras 9 a 13** representam as curvas de probabilidade de persistência segundo as variáveis faixa etária, sexo, doença, medicamento e faixa de IDH. Registraram-se diferenças significativas entre as curvas de sobrevivência no decorrer do tempo para as variáveis sexo e doença (Teste Log-Rank: $p = 0,002$ e $p = 0,017$, respectivamente). A curva de sobrevivência das mulheres está sempre abaixo da curva dos homens. Assim, em qualquer que seja o tempo de persistência considerado, a probabilidade de persistirem ao tratamento por mais do que este tempo foi sempre menor para as mulheres do que para os homens.

Entre as doenças, houve diferença significativa entre as curvas de persistência da AR quando comparada à AP ($p = 0,039$) e à EA ($p = 0,026$). Não foram encontradas diferenças entre as curvas de AP e EA ($p = 0,436$). Dessa forma, a possibilidade de persistir ao tratamento durante qualquer tempo de sobrevivência considerado, foi sempre menor para a Artrite Reumatoide em relação às espondiloartrites AP e EA.

Figura 8 – Curva de probabilidade de persistência geral ao tratamento biológico estimada pelo Kaplan-Meier dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012

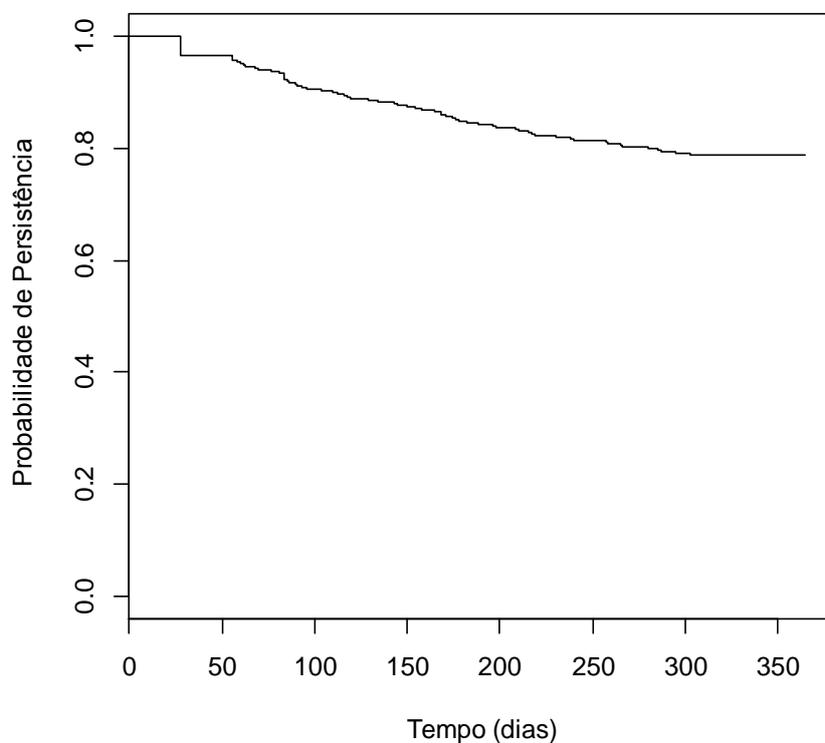


Figura 9 – Curva de probabilidade de persistência por faixa etária ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012

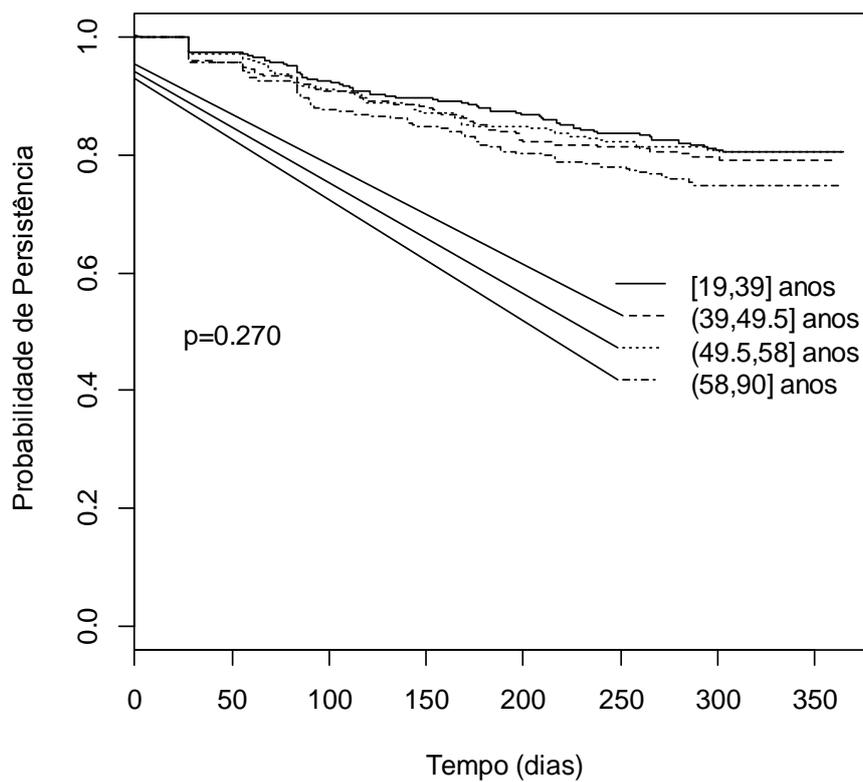


Figura 10 – Curva de probabilidade de persistência por sexo ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012

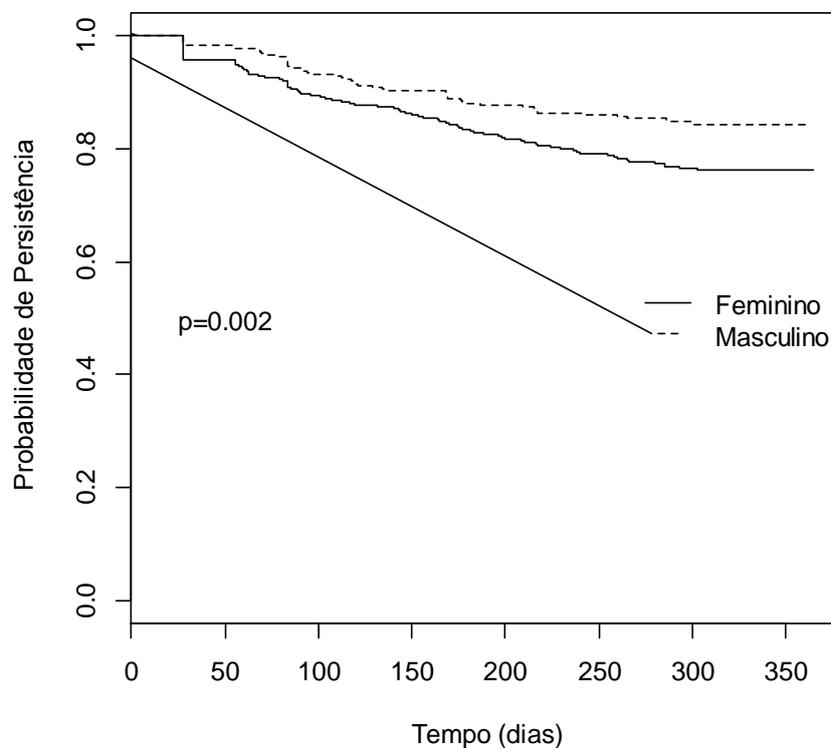


Figura 11 – Curva de probabilidade de persistência por doença ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012

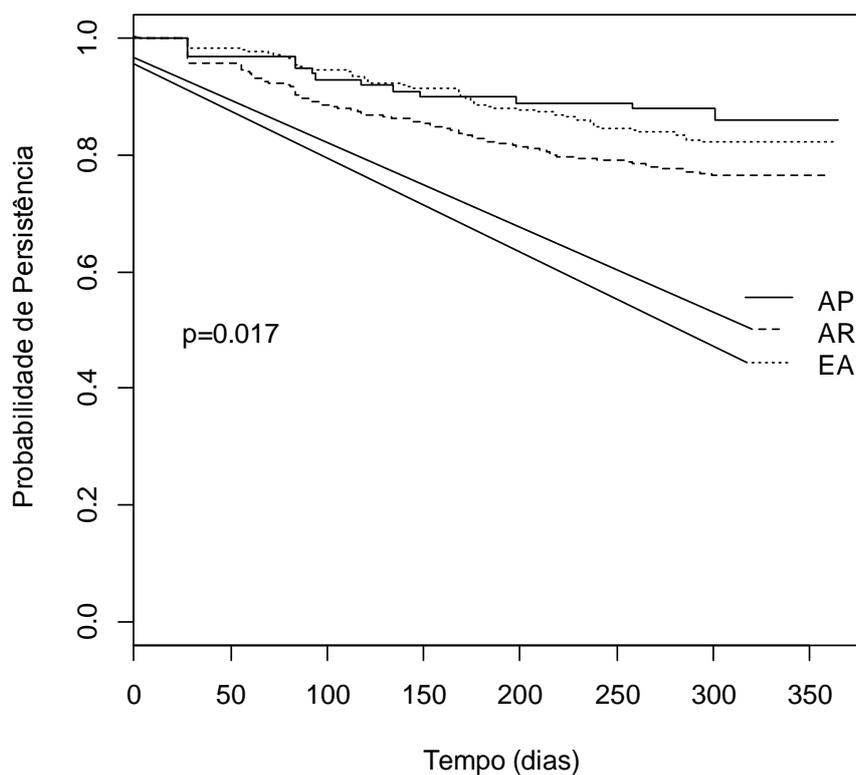


Figura 12 – Curva de probabilidade de persistência por medicamento ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012

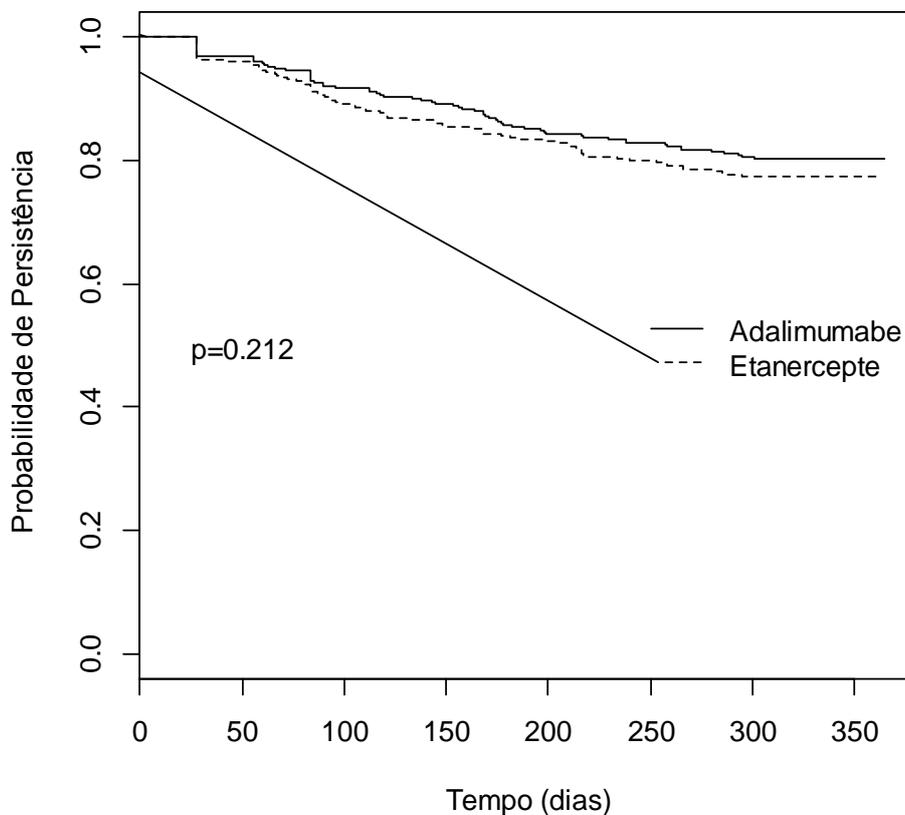
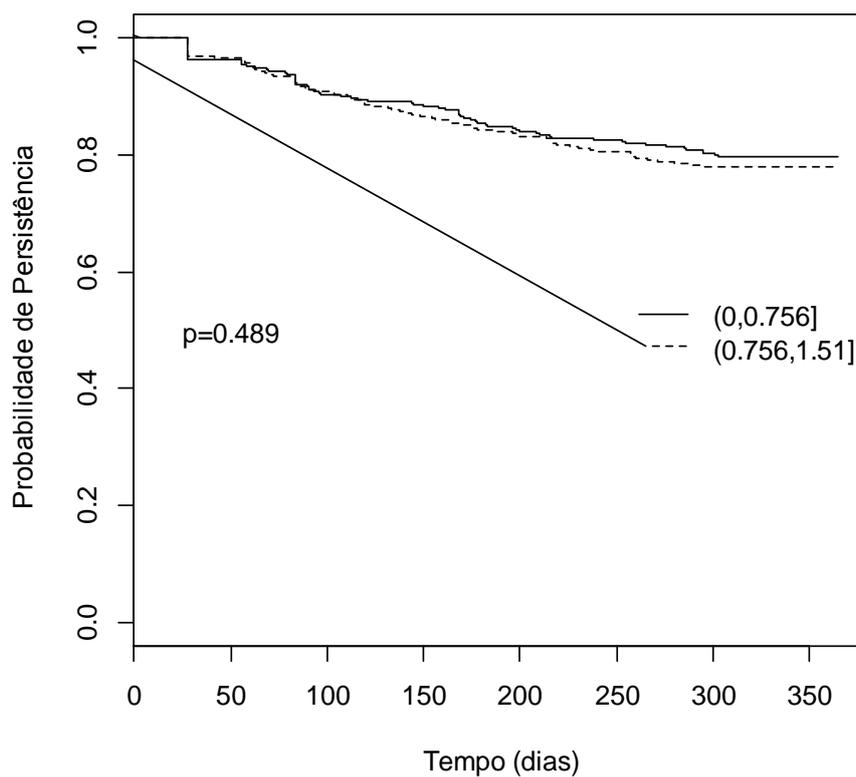


Figura 13 – Curva de probabilidade de persistência por faixa de IDH ao tratamento biológico dos pacientes com doenças reumáticas. SUS/MG, 2011-2012



A análise univariada, feita pelo método de Cox, avaliou o efeito das variáveis isoladas sobre a não persistência ao tratamento (**Tabela 10**). Pacientes do sexo feminino apresentaram risco 1,58 vezes (ou 58%) maior de não persistirem ao tratamento do que pacientes do sexo masculino ($p = 0,002$). Na direção inversa, mostrando efeito protetor, pacientes com artrite psoriásica e espondilite anquilosante apresentaram risco 43% e 29% menor, respectivamente, de não persistirem ao tratamento quando comparados aos pacientes com artrite reumatoide. As variáveis idade, medicamento e IDH não apresentaram diferenças significativas de risco entre suas categorias.

Tabela 10 - Análise univariada da associação entre as variáveis e o risco relativo bruto de não persistência ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012

Variável	HR bruto	I. C. - 95%	Valor-p
Total (n=1174)	-	-	-
Idade			
1º quartil (19-39 anos) (n=313)	1,00	-	-
2º quartil (40-49 anos) (n=274)	1,09	0,76-1,57	0,636
3º quartil (50-58 anos) (n=304)	1,01	0,71-1,45	0,947
4º quartil (59-90 anos) (n=283)	1,35	0,96-1,90	0,085
Sexo			
Masculino (n=386)	1,00	-	-
Feminino (n=788)	1,58	1,19-2,11	0,002 *
Doença			
AR (n=758)	1,00	-	-
AP (n=99)	0,57	0,33-0,98	0,041 *
EA (n=317)	0,71	0,53-0,96	0,026 *
Medicamento			
Adalimumabe (n=636)	1,00	-	-
Etanercepte (n=538)	1,17	0,91-1,50	0,213
IDH-M residencial			
[0.587,0.756] (n=591)	1,00	-	-
(0.756,0.813] (n=583)	1,09	0,85-1,40	0,495

*Valor $p < 0,05$

Na análise multivariada, realizado por meio do modelo de Cox, apenas a variável sexo permaneceu significativa no modelo final (**Tabela 11**). Dessa forma, um paciente do sexo feminino tem risco 1,58 vezes (ou 58%) maior de não persistir ao tratamento em relação a um paciente do sexo masculino.

Tabela 11 - Modelo de regressão de Cox para análise da persistência ao tratamento de doenças reumáticas com biológicos em pacientes que iniciaram o tratamento em 2011, SUS/MG

Variável	Coeficiente	HR	I.C. - 95%	Valor-p
Sexo				
Masculino	-	1,00	-	-
Feminino	0,4563	1,58	1,18-2,11	0,002

5.4 Troca de medicamento

A troca de medicamento biológico foi observada em 24 (2,0%) pacientes (**Tabela 12**). Considerando que a medida de não persistência avaliou o tempo de tratamento apenas com o primeiro biológico, a troca de medicamento foi observada com maior frequência entre os não persistentes quando comparado com os não aderentes (8,5% *versus* 3,5%).

Tabela 12 - Distribuição da troca de biológico conforme adesão e persistência ao tratamento em pacientes com doenças reumáticas. SUS-MG, 2011-2012

Variável	Troca		Total
	n	%	
Aderente			
Não	14	3,5	399
Sim	10	1,3	775
Persistente			
Não	21	8,5	248
Sim	3	0,3	926
Total	24	2,0	1174

Dentre os pacientes não persistentes que trocaram de medicamento (n = 21), treze (61,9%) iniciaram o tratamento com adalimumabe e trocaram para etanercepte e oito (38,1%), pelo contrário, iniciaram com etanercepte e trocaram para adalimumabe (**Tabela 13**). O tempo médio de tratamento com o primeiro biológico antes da troca foi de 170 (± 92) dias e mediana de 180 dias.

5.5 Retratamento

Após o intervalo de 60 dias consecutivos sem a posse do medicamento e ainda dentro do período do estudo, foi observado que 68 (27,4%) dos pacientes não persistentes voltaram a utilizar o biológico inicial, sendo esse evento considerado como retratamento.

Tabela 13 - Frequência dos eventos troca e retratamento entre pacientes não persistentes. SUS-MG, 2011-2012

Evento	Não persistentes (n=248)	
	N	%
Troca	21	8,5
<i>ADA para ETA</i>	13	61,9
<i>ETA para ADA</i>	8	38,1
Tempo de tratamento (dias) ¹		
média \pm DP	170 \pm 92	
Mediana	180	
Retratamento	68	27,4

¹Tempo de tratamento com o primeiro biológico anterior à troca
ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte

6 DISCUSSÃO

Esse estudo possibilitou descrever as características dos pacientes portadores de doenças reumáticas em início de tratamento com medicamentos biológicos atendidos pelo SUS/MG. Permitiu também mensurar a não adesão e a não persistência ao tratamento com os biológicos, além de identificar possíveis fatores associados a esses eventos.

As características demográficas dos pacientes portadores de cada doença seguiram conforme o relatado na literatura. Na artrite reumatoide, houve predominância do sexo feminino e a idade média foi superior às demais doenças (52,2 anos). Ao contrário, os pacientes com espondilite anquilosante eram predominantemente do sexo masculino e mais jovens, com média de idade de 41,0 anos. Os pacientes com artrite psoriásica não apresentaram predominância de sexo como as demais doenças e tiveram média de idade entre a quarta e quinta década de vidas (49,8 anos) (DHIR; AGGARWAL, 2013; BONAFEDE *et al.*, 2012; DUCLOS *et al.*, 2006).

De acordo com a distribuição dos pacientes de AR por CID-10, verificou-se a conformidade com outro estudo cuja população também era atendida pelo CEAF mas no estado do Paraná (WIENS *et al.*, 2012). Entretanto, destaca-se a alta frequência da Síndrome de Felty, de 8,2% nesse estudo e de 8% no estudo do Paraná. Na literatura, a incidência dessa síndrome é de menos de 1% dentre os pacientes com AR (BALINT; BALINT, 2004). Além disso, não existem ensaios clínicos randomizados que comprovem a eficácia do uso de biológicos no tratamento da Síndrome de Felty, sendo o uso desses medicamentos baseado em relatos limitados na literatura (NARVAÉZ *et al.*, 2012). Dessa forma, acredita-se que a alta frequência descrita pode ser devida a erro de digitação da classificação da doença.

Analisando a distribuição do medicamento na população, o adalimumabe foi o medicamento mais prescrito no início do tratamento durante o período estudado. Entretanto, na AP e na EA quase não houve diferença na frequência de uso desses medicamentos. Apenas na AR foi observada uma diferença maior, sendo o adalimumabe utilizado por mais da metade dos pacientes. A maior prevalência do uso do adalimumabe em comparação ao etanercepte no tratamento da AR foi

encontrada em outros estudos brasileiros. Numa análise descritiva dos pacientes que recebiam medicamentos biológicos pelo SUS no estado do Paraná no mês de março de 2011 (WIENS *et al.*, 2012) e no registro brasileiro de biológicos BiobadaBrasil, até janeiro de 2011, o adalimumabe também foi mais utilizado que o etanercepte entre os pacientes com artrite reumatoide (TITTON *et al.*, 2011).

Por outro lado, em estudos estrangeiros que avaliaram a adesão aos biológicos em pacientes com artrite reumatoide, observou-se a maior frequência de utilização do etanercepte quando comparado ao adalimumabe (BONAFEDE *et al.*, 2012; OGALÉ; HITRAYA; HENK, 2011; BORAH *et al.*, 2009). Esses estudos foram conduzidos nos Estados Unidos entre os anos de 2005 e 2009. Assim, a maior prevalência do etanercepte pode ser devida ao fato de que sua aprovação para uso foi anterior ao adalimumabe. O etanercepte foi o primeiro anti-TNF aprovado nos EUA pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da AR, em 1998, enquanto o adalimumabe obteve aprovação somente em 2002 (LIM; FRAUNFELDER; ROSENBAUM, 2007).

No Brasil, tanto o etanercepte quanto o adalimumabe foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2003. Os dois biológicos foram incluídos no CEAF, simultaneamente, em 2006. Um estudo sobre demandas por medicamentos via judicial, conduzido em Minas Gerais, relatou que, entre os anos de 1999 e 2009, o adalimumabe foi o medicamento com maior número de prescrições (CAMPOS NETO *et al.*, 2012). O ano de 2006 foi destaque de crescimento da demanda por esse medicamento. O estudo sugere, ainda, a influência da indústria farmacêutica na maior frequência de prescrição desse medicamento, envolvendo médicos prescritores e escritórios de advocacia.

Em relação à distribuição das doenças, a maior parte dos pacientes foi diagnosticada com AR, seguida de EA e AP. A prevalência da AR relatada na literatura é superior a das demais espondiloartrites separadamente. Entretanto, novos estudos de prevalência sugerem a ocorrência das espondiloartrites em 1 a 2% da população, o que resultaria em uma prevalência maior que a da AR (MEASE, 2013). A maior prevalência de pacientes com EA em comparação com a AP está de acordo com um estudo conduzido por Gallinaro *et al.* (2010), que comparou dados

de pacientes com espondiloartrites de diversos países ibero-americanos, incluindo o Brasil. Diferentemente, um estudo realizado por Bakland & Nossent (2013), que avaliou a prevalência das espondiloartrites em diversas regiões do mundo na população em geral, encontrou que a prevalência de artrite psoriásica é comparável à da espondilite anquilosante. A incidência e prevalência da EA foi associada, em alguns estudos, à prevalência do HLA B-27 na população (BRAUN; SIEPER, 2007; BAKLAND; NOSENT, 2013).

Nos estudos cuja população era composta por pacientes em uso de biológicos para tratamento dessas três doenças, a distribuição ocorreu de forma variada. Em comum, os estudos apresentaram a artrite reumatoide como o diagnóstico de mais da metade dos pacientes (DUCLOS *et al.*, 2006; BONAFEDE *et al.*, 2012; CARMONA *et al.*, 2006; HEIBERG *et al.*, 2008; LEVALAMPI *et al.*, 2008). Em relação às outras duas doenças, alguns estudos apresentaram prevalência um pouco superior da EA sobre a AP (CARMONA *et al.*, 2006; DUCLOS *et al.*, 2006; HEIBERG *et al.*, 2008; LEVALAMPI *et al.*, 2008) enquanto outro apresentou AP mais prevalente que a EA (BONAFEDE *et al.*, 2012).

Nesse estudo, foi encontrada uma baixa adesão à terapia biológica, sendo que um terço dos pacientes foi não aderente no primeiro ano de tratamento. As taxas de não adesão encontradas em estudos que utilizaram como fonte dados administrativos variaram de 25% e 68%, sendo poucos estudos realizados e todos relacionados apenas à Artrite Reumatoide (BORAH *et al.*, 2009; HARLEY *et al.*, 2003; CURKENDALL *et al.*, 2008; GRIJALVA *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2010). Nesses estudos, foi utilizada uma variedade de métodos para cálculo das medidas de adesão, o que gerou uma grande variabilidade entre os resultados. Além disso, os dois biológicos adalimumabe e etanercepte não estão presentes em todos os estudos.

Uma revisão sistemática conduzida por Fidler e colaboradores (2013) encontrou a mesma proporção de pacientes não aderentes que a desse estudo, de um terço. Essa revisão foi realizada para avaliar a adesão aos biológicos anti-TNF no tratamento da AR e da Doença de Crohn, e incluiu três dos estudos referenciados anteriormente (BORAH *et al.*, 2009; HARLEY *et al.*, 2003; LI *et al.*, 2010) para AR. A

taxa de não adesão foi encontrada por meio do agrupamento dos resultados de cada estudo e cálculo da proporção de pacientes que foram aderentes, ponderando-se os valores pelo tamanho da amostra.

Avaliando os estudos separadamente, Li *et al.* (2010) encontraram a maior taxa de não adesão, de 68%, para o etanercepte. Uma das justificativas dos autores para a menor adesão observada foi o uso da medida de adesão PDC, uma vez que é mais conservadora, pois avalia cada dia durante o período e deve ser rigorosamente menor que 1, ao contrário da medida utilizada em outros estudos, MPR, que admite valores superiores a 1. Entretanto, a medida do presente estudo também foi o PDC. Outra justificativa apontada foi que a baixa adesão poderia estar associada ao perfil populacional, que é de baixo poder aquisitivo. Os demais estudos que os autores compararam foram conduzidos nos EUA com pacientes oriundos de planos de saúde particulares. No presente estudo, apesar de o poder aquisitivo não ter sido mensurado, acredita-se que a população estudada abrange diversas classes sociais, uma vez que o medicamento biológico é de alto custo e fornecido gratuitamente pelo serviço público de saúde. Mesmo assim, não se pode descartar a existência de barreiras econômicas para o acesso aos medicamentos.

Dessa forma, os resultados de adesão encontrados são semelhantes à maioria dos demais estudos que utilizaram dados administrativos com metodologia baseada no fornecimento do medicamento.

Além dos estudos que utilizaram bases de dados administrativos, observou-se na literatura um maior número de estudos que avaliam a adesão por meio de outros métodos. Houve dificuldade em comparar as taxas de não adesão uma vez que a maioria desses estudos não incluiu o uso de biológicos e, quando incluiu, os resultados não foram apresentados separadamente por classe de medicamento. Além disso, foram utilizados tempos de acompanhamento e critérios de inclusão diversos.

Bart *et al.* (2009) avaliaram a adesão em pacientes com AR utilizando o autorrelato dos pacientes por meio do Questionário de Adesão em Reumatologia (CQR – do inglês, *Compliance Questionnaire on Rheumatology*) e da Escala de Adesão a

Medicamentos (MARS – do inglês, *Medication Adherence Scale*). Além dos biológicos adalimumabe e etanercepte, outras classes de medicamentos foram analisadas, como corticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos. A taxa de não adesão variou de 32 a 40%, dependendo do questionário utilizado, para todos os medicamentos. O tratamento com metotrexato correspondeu a mais da metade dos tratamentos avaliados, sendo os biológicos utilizados por apenas 13% dos pacientes do referido estudo.

Também por meio de autorrelatos e questionários, Tuncay *et al.* (2007) avaliaram a adesão a diversas classes de medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticoides e MMCD. Os pesquisadores classificaram a adesão em 4 categorias que variavam de completamente aderentes a completamente não aderentes, avaliando tanto a dose quanto o horário prescritos, e encontraram que 30,2% pertenciam à primeira e 11,6% à última categoria no período de um ano. Entretanto, o uso específico de biológicos não foi avaliado.

Os demais estudos não incluíram os MMCD biológicos. Contreras-Yáñez *et al.* (2010) também avaliaram a adesão a MMCD sintéticos por meio de um questionário de adesão (CQ – do inglês, *Compliance Questionnaire*) e um registro de uso de medicamento (DRR – do inglês, *drug record registry*). O tempo de acompanhamento foi de 6 meses e, como resultado, 49% dos pacientes não foram aderentes à terapia com MMCD sintéticos.

Estudos que mensuraram a adesão por meio de dispositivos eletrônicos apresentaram taxas de não adesão entre 29 e 42% em dois anos de acompanhamento (WAIMANN *et al.*, 2013) e de adesão de 72 a 107% em seis meses de acompanhamento (DE KLERK *et al.*, 2003), mas somente para as terapias com MMCD orais. Dunbar-Jacob *et al.* (2004) associaram ainda a medida de adesão por dispositivo eletrônico por 14 dias ao autorrelato dos últimos 7 dias para avaliar a adesão em brancos e afro-americanos. A taxa de não adesão variou de 62,3 a 63,6% dos pacientes.

Fernandez-Nebro *et al.* (2007) ainda mensuraram a adesão por meio da opinião do médico, sendo aderentes aqueles pacientes que demonstraram uma vontade e

capacidade de seguir as recomendações indicadas nas visitas até o momento de entrar no programa. Como resultado, de 14 a 16% foram não aderentes aos MMCD sintéticos antes de iniciarem o tratamento com biológicos.

Assim, apenas os estudos com fonte de dados administrativos utilizaram alguma metodologia de adesão ao tratamento específico com adalimumabe e/ou etanercepte, sendo os valores encontrados, em sua maioria, próximos ao desse estudo.

Para a artrite psoriásica não foram encontrados estudos que avaliaram a adesão ao tratamento com medicamentos biológicos.

Para a Espondilite Anquilosante, Arturi *et al.* (2013), utilizando como método de medida de adesão o Questionário de Adesão em Reumatologia, encontraram alta taxa de não adesão, de 74,6%. Entretanto, foram avaliados, além dos biológicos, AINE, corticoides e MMCD sintéticos. Apenas 35,6% dos pacientes estavam em uso de biológicos. Um estudo que avaliou a adesão por meio de dispositivos eletrônicos na EA incluiu apenas AINE (DE KLERK; VAN DER LINDEN, 1996). Não foram encontrados outros estudos utilizando medidas de adesão à terapia biológica na EA.

Os fatores associados à não adesão ao tratamento com biológicos observados no presente estudo foram: faixa etária entre 19 e 39 anos comparada à faixa etária de 50-58 anos, sexo feminino, diagnóstico de artrite reumatoide, início de uso com etanercepte e troca de medicamento.

É importante ressaltar que esse estudo teve como variáveis explicativas algumas características sociodemográficas e também comparou as doenças e tratamentos. Fatores relacionados à doença, como funcionalidade, duração da doença e atividade da doença, ao paciente, como percepções e expectativas, não foram avaliados.

O 3º quartil da faixa etária, de 50 a 58 anos, foi mais aderente que o 1º quartil, de 19 a 39 anos. Na literatura, encontra-se uma relação divergente da idade com a adesão. O único estudo com medicamento biológico que encontrou relação com a idade foi adesão maior na faixa etária de 55-64 anos (LI *et al.*, 2010) na AR,

semelhante à desse estudo. Em alguns estudos com não biológicos também foi apontada a ocorrência de maior adesão entre os mais velhos, entretanto, em outros, a idade não foi associada de forma significativa à adesão na AR (PASMA *et al.*, 2013).

Fidder *et al.* (2013), em uma revisão sistemática que incluiu estudos de adesão a medicamentos biológicos no tratamento da Doença de Crohn e da Artrite Reumatoide, encontraram que o sexo feminino foi o fator que está mais fortemente associado à baixa adesão nas duas doenças. Curkendall *et al.* (2008) também encontraram relação do sexo feminino à baixa adesão aos biológicos adalimumabe e etanercepte. As razões para a maior adesão encontrada entre os homens ainda é desconhecida (ARENDS *et al.*, 2011).

Contudo, em uma revisão sistemática que identificou fatores associados à adesão no tratamento da AR (PASMA *et al.*, 2013), o sexo apresentou associação conflitante. Apenas dois fatores foram fortemente relacionados à adesão nessa revisão: o uso de MMCD por seis meses antes do início da terapia biológica aumenta a adesão e pacientes que não acreditavam na necessidade do tratamento medicamentoso estavam mais propensos a não aderirem ao tratamento. Ressalta-se que essa revisão incluiu estudos que avaliaram tratamento com MMCD sintéticos, biológicos e AINE para a artrite reumatoide.

Poucos estudos compararam a adesão entre cada biológico. Nesse estudo, o etanercepte foi relacionado à menor adesão. Ao contrário, Borah *et al.* (2009) encontraram associação do etanercepte à maior adesão ao tratamento quando comparado ao adalimumabe, mas essa diferença não foi significativa ($p = 0,08$).

Na literatura, não são encontrados dados que comprovem diferença de eficácia e segurança entre os dois medicamentos em nenhuma das três doenças (FÉNIX-CABALLERO *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2013). Algumas revisões sistemáticas apontam que o tratamento da AR com etanercepte está associado a um menor número de interrupções por efeitos adversos quando comparado ao adalimumabe (AALTONEN *et al.*, 2012), mas que existe significativa heterogeneidade nas

características dos estudos, que fazem com que esse achado seja interpretado com cautela (SINGH *et al.*, 2009; ALONSO-RUIZ *et al.*, 2008).

Segundo a OMS (2003), fatores relacionados à terapia podem influenciar a adesão ao tratamento. Uma revisão, que incluiu estudos de adesão à medicação em pacientes não portadores de doenças reumáticas, encontrou que regimes de tratamento com menor frequência de doses melhoram a adesão de uma variedade de classes terapêuticas (CLAXTON; CRAMER; PIERCE, 2001). Entre pacientes em uso de biológicos subcutâneos, incluindo o adalimumabe e etanercepte, Huynh *et al.* (2014) encontraram que existe uma preferência por tratamentos com intervalos mais longos entre as injeções. Sendo o adalimumabe de frequência quinzenal e o etanercepte semanal, poderia haver uma preferência ao uso do adalimumabe, mas não se pode afirmar que apenas esse aspecto está relacionado a diferenças de adesão entre os medicamentos.

Nesse estudo o diagnóstico de artrite reumatoide esteve relacionado à menor adesão ao tratamento quando comparado à artrite psoriásica e à espondilite anquilosante. Em contrapartida, um estudo que avaliou a adesão ao tratamento da EA, tendo a AR como grupo controle (ARTURI *et al.*, 2013) e usando como método o Questionário de Adesão em Reumatologia, encontrou que pacientes com AR foram mais aderentes quando comparados aos pacientes com EA. Entretanto, a adesão foi avaliada para diversas classes de medicamentos, como AINE, corticoides e MMCD sintéticos, além dos biológicos, que correspondeu ao uso de pouco mais de um terço da população estudada.

Não foram encontrados outros estudos que comparam a adesão ao tratamento com biológicos entre as doenças de interesse. Porém, há estudos que comparam taxas de retenção ao tratamento a partir de análise de sobrevivência que atribuíram ao diagnóstico de artrite reumatoide uma menor retenção quando comparado com às espondiloartrites AP e EA (CARMONA *et al.*, 2006; DUCLOS *et al.* 2006; HEIBERG *et al.*, 2008; MOK *et al.* 2013; PAVELKA *et al.* 2009). No registro brasileiro de biológicos (TITTON *et al.*, 2011) a probabilidade acumulada de sobrevida na artrite reumatoide foi menor que a da espondilite anquilosante com exposições mais prolongadas (4 anos). Duclos *et al.* abordam, como umas das justificativas, a

influência do TNF na fisiopatologia da doença, sendo que essa pode ser mais importante nas espondiloartrites do que na artrite reumatoide. Também ressalta a característica da população, sendo uma população mais jovem com menor uso de corticoides e imunossupressivos, que poderia ter uma tolerância maior ao tratamento com a terapia biológica quando comparada à população com AR. Heiberg *et al.* (2008) acrescentam que a taxa de retenção ao tratamento com anti-TNF pode ser, ainda, influenciada pela disponibilidade de tratamentos alternativos. Para a EA, a terapia biológica é o único tratamento efetivo recomendado para pacientes com doença axial que falharam com o uso de AINE.

No presente estudo, a troca foi associada à menor adesão ao tratamento. Ressalta-se que a não adesão foi medida durante um período fixo, que incluiu os dois tratamentos. Sendo assim, a não adesão pode estar relacionada ao primeiro tratamento, ao segundo, a ambos ou ainda ao período em que o paciente ficou aguardando o trâmite administrativo de uma nova solicitação de medicamento, sem tratamento.

A adesão e a persistência estão relacionadas, uma vez que o paciente, para ser considerado não persistente, fica sem a posse do medicamento por intervalo igual ou superior a 60 dias. Dessa forma, mais da metade dos pacientes não aderentes também foram não persistentes. O intervalo sem o medicamento nesses pacientes se deu de forma contínua, sendo considerado que esses pacientes interromperam o tratamento. Os motivos de interrupção não puderam ser avaliados nesse estudo, uma vez que essas informações não são inseridas no banco de dados administrativos.

Entretanto, para os demais pacientes não aderentes, cerca de 40% foram persistentes. Os intervalos sem o medicamento desses pacientes se deram de forma intercalada e não contínua. Isso pode representar dificuldade de acesso aos serviços de saúde para continuar a terapia, como ir à farmácia e a médicos para obtenção da receita e acompanhamento do tratamento, uso diferente do estabelecido com intervalos maiores entre as doses, efeitos adversos passageiros, dentre outros.

A não persistência avaliada nessa análise foi comparada às taxas de descontinuidade de outros estudos, uma vez que a medida utilizada para mensurar a não persistência foi baseada na ocorrência do evento de descontinuidade, definido em intervalos de dias sem medicamento.

A prevalência de não persistência encontrada nesse estudo para a AR (23,5%) foi semelhante à dos registros brasileiro BiobadaBrasil (TITTON *et al.*, 2011), espanhol Biobadaser (GOMEZ-REINO *et al.*, 2012) e holandês DREAM (KIEVIT *et al.*, 2008). Para a AP e EA, o registro norueguês NOR-MMCD (HEIBERG *et al.*, 2008) encontrou taxas de descontinuidade superiores à desse estudo (AP: 22,7% *versus* 14,1%; EA: 22,5% *versus* 17,7%),

Em outros estudos, nos quais não foram definidos intervalos de tempo sem medicamento como critério para se considerar a descontinuidade de tratamento, foram encontradas taxas de descontinuidade próximas às do presente estudo, variando de 16 a 36,1% para todas as três doenças (DUCLOS *et al.*, 2006; LEVALAMPI *et al.*, 2008; FLENDRIE *et al.* 2003; ZINK *et al.*, 2005; PAVELKA *et al.*, 2009; ARENDS *et al.*, 2011).

Entretanto, a não persistência no presente estudo foi menor que as encontradas nos demais estudos que utilizaram o mesmo critério de descontinuidade de tratamento, considerada quando ocorresse intervalo superior 60 dias sem tratamento, e que também utilizaram dados administrativos. Nesses estudos, as taxas de descontinuidade variaram de 44,4 a 55% no primeiro ano de tratamento com os biológicos adalimumabe e etanercepte em pacientes com AR (WU *et al.*, 2008; OGALE; HITRAYA; HENK, 2011; LI *et al.*, 2010) e AP (CHASTEK *et al.*, 2012).

No estudo de Bonafede *et al.* (2012), em que o intervalo permitido sem medicamento era menor, de 45 dias, a não persistência foi maior para as três doenças, variando de 52 a 55%, o que era esperado. Yeaw *et al.* (2008), usando o mesmo intervalo de 45 dias, encontraram alta taxa de descontinuidade, de 53%, para os anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe em 3 anos de acompanhamento no tratamento da AR, AP, EA e psoríase.

Por outro lado, Saad *et al.* (2009), em sua avaliação da persistência na AP, permitiram um intervalo maior, de 90 dias, e ainda assim a não persistência encontrada foi superior à desse estudo (25,4% *versus* 14,1%). O estudo conduzido por DU PAN *et al.* (2009), encontrou menor taxa de descontinuação para pacientes com AR em uso de adalimumabe e etanercepte, sendo de 16% e 18%, respectivamente. Entretanto, permitiu interrupção de tratamento de até seis meses sem que essa fosse considerada descontinuidade.

Um dos fatores para a não persistência nesse estudo ser inferior à maioria dos demais resultados encontrados pode estar relacionado às características da população e do acesso ao medicamento. Os medicamentos biológicos são de alto custo e distribuídos de forma gratuita no Brasil sendo o acesso universal. Em estudos de outros países, principalmente norte-americanos, nos quais as taxas de persistência encontradas foram menores, as populações estudadas eram provenientes de planos privados de saúde em que havia copagamento (WU *et al.*, 2008; OGALE; HITRAYA; HENK, 2011; CHASTEK *et al.*, 2012). A população estudada por Li *et al.* (2010), apesar de não pagar ou pagar valores de até dois dólares pelo tratamento, uma vez que era coberta por um programa público de saúde - Medicaid, se restringe às classes mais pobres. Assim, uma comparação direta das taxas de descontinuidade se torna limitada.

Mesmo com a gratuidade do medicamento podem existir barreiras no acesso aos serviços de saúde, como conseguir consultas com especialistas reumatologistas e manter acompanhamento periódico, transporte, solicitar à SES/MG o medicamento e ter seu processo deferido. Assume-se que, quando as primeiras barreiras foram ultrapassadas, os pacientes estão aptos a ir à farmácia e receberem o seu medicamento.

Além disso, devido ao rigor de se incluir apenas pacientes que atenderam os critérios estabelecidos dos Protocolos Clínicos, pode ter havido uma exclusão de pacientes que potencialmente falhariam ao tratamento. Assim, maior a persistência ao tratamento poderia ser esperada com pacientes aptos ao uso do medicamento.

Ressalta-se que comparações diretas com outros estudos são dificultadas pelos critérios de inclusão diferentes, pelas características dos grupos e possíveis vieses dos diferentes estudos.

Apesar do CEAF também disponibilizar outros MMCD pelo programa, nesse estudo optou-se por não incluí-los na análise para que um viés não fosse criado. Os biológicos, pelo seu alto custo, são medicamentos cuja probabilidade de aquisição fora do SUS é pequena. Os demais MMCD, entretanto, são de custo mais acessível sendo mais frequente sua aquisição de forma particular. Muitos pacientes aplicam o metotrexato em clínicas/ambulatórios especializados que também já fornecem o medicamento. Além disso, no período estudado, alguns medicamentos ficaram em falta por períodos que prejudicariam a análise, principalmente o metotrexato comprimido e a hidroxicloroquina. Com os biológicos não foram observadas, nas regionais de saúde, faltas frequentes importantes para as análises. Dessa forma, muitos pacientes poderiam estar em uso de MMCD sintéticos que não foram adquiridos pelo SUS e, erroneamente, poderiam ser categorizados em grupos que não estivessem em uso de MMCD.

Esse estudo considerou a descontinuação por qualquer motivo, seja por eventos adversos ou falta de eficácia e até mesmo remissão ou planejamento de gravidez, mas seus resultados são comparáveis aos da literatura.

Alguns estudos, que avaliaram as razões para interrupção do tratamento, definiram que o evento de descontinuidade seria considerado apenas pelas causas ineficácia e intolerância/efeitos adversos, censurando as demais (DUCLOS *et al.* 2006; GOMEZ-REINO *et al.*, 2012). Por outro lado, outros estudos incluíram todas as causas, inclusive remissão, na taxa de descontinuidade total (DU PAN *et al.*, 2009; PAVELKA *et al.*, 2009), enquanto outros abrangeram todas as causas, inclusive planejamento de gravidez e iniciativa do paciente não sendo registrada a remissão como causa de descontinuidade (FLENDRIE *et al.*, 2003; LEVALAMPI *et al.*, 2008; ARENDS *et al.*, 2011). Outros, ainda, não revelaram quais as causas de descontinuidade do tratamento consideradas (CARMONA *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2008). Li *et al.* (2010), assim como esse estudo, também não avaliou as causas de

adesão nem descontinuação, uma vez que essas não estavam disponíveis nos dados administrativos.

No presente estudo, o sexo feminino foi o único fator que permaneceu associado à menor persistência na análise multivariada, tanto como variável dicotômica quanto como variável tempo-dependente. Esse fator também foi associado à menor persistência aos biológicos em estudos que avaliaram as três doenças (HEIBERG *et al.*, 2008), a AR (NEOVIUS *et al.*, 2013; CARMONA *et al.*, 2006), a EA (ARENDS *et al.*, 2011; KRISTENSEN *et al.*, 2010; GLINTBORG *et al.*, 2010; PAVELKA *et al.*, 2009) e a AP (GLINTBORG *et al.*, 2011) separadamente.

Os fatores idade, doença, medicamento e IDH-M não foram significativos na análise multivariada. Na análise univariada, a AR foi relacionada de forma significativa à não persistência, porém essa associação não se manteve na análise multivariada. Em outros estudos, entretanto, a AR foi associada à menor persistência comparada às espondiloartrites (CARMONA *et al.*, 2006; PAVELKA, *et al.* 2009; HEIBERG *et al.*, 2008).

Na literatura não foram encontradas diferenças nas curvas de sobrevivência entre adalimumabe e etanercepte na AR em um e em três anos de acompanhamento (DUPAN *et al.*, 2009; FLENDRIE *et al.*, 2003; PUNZI *et al.*, 2011; KIEVIT *et al.*, 2008) nem na AR e nas espondiloartrites em um e em dois anos de acompanhamento (DUCLOS *et al.*, 2006). Também não foi encontrada diferença entre os dois biológicos em relação à persistência ao tratamento, medida em continuidade de tratamento sem intervalo igual ou superior a 60 dias, em pacientes com Artrite Psoriásica (CHASTEK *et al.*, 2012). Em relação à idade, um estudo encontrou associação da idade igual ou superior a 55 anos na AR com menor persistência (YANG *et al.*, 2012). Nesse estudo, não foi possível a avaliação dos demais fatores devido à sua indisponibilidade nos dados administrativos.

A troca de anti-TNF nos pacientes com eventos adversos ou resposta inadequada é uma opção de estratégia terapêutica tanto na artrite reumatoide quanto nas espondiloartrites (CARNEIRO *et al.*, 2013; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013; MALOTTKI *et al.*, 2011). Dentre as principais razões de troca de anti-TNF

encontram-se a ocorrência de falha primária, de ineficácia, e falhas secundárias, como eventos adversos e perda de eficácia.

As razões de troca do medicamento não foram avaliadas, mas são fatores importantes de se discutir. Estudos indicam que a resposta clínica e o tempo de tratamento ao segundo biológico anti-TNF podem ser influenciados pelos motivos de troca na AR. Pacientes que trocaram o medicamento por falhas secundárias, como eventos adversos e perda de eficácia, apresentaram melhor resposta ao segundo tratamento do que aqueles que descontinuaram o uso por falha primária, considerada como falta de eficácia no tratamento da AR (CHATZIDIONYSIOU *et al.*, 2014; MALOTTKI *et al.* 2011, SCRIVO *et al.*, 2009; KARLSSON *et al.*, 2008). Ao contrário, Paccou *et al.* (2011) não encontraram que as causas de descontinuação do primeiro tratamento interferiram com a resposta do segundo tratamento nas espondiloartrites. Pelo estudo desses autores, a troca estaria indicada tanto em pacientes não responsivos quanto em pacientes intolerantes ao primeiro anti-TNF.

Nesse estudo, foi encontrada uma baixa ocorrência de troca de medicamento anti-TNF (2,0%) quando comparados aos relatos da literatura. Dentre os pacientes não persistentes a terapia, houve registro de que apenas 8,5% trocaram de biológico.

Bonafede *et al.* (2012) encontraram que, entre os pacientes que não persistiram ao tratamento com os biológicos adalimumabe e etanercepte nas três doenças, 26% trocaram por outro anti-TNF ou outra classe de biológico no primeiro ano de tratamento. Virkki *et al.* (2011) encontraram que 37% dos pacientes trocaram de medicamento durante um período médio de 28 meses.

Já Kievit *et al.* (2008) encontraram que, após a descontinuação do tratamento da AR, 42% dos pacientes trocaram de adalimumabe ou etanercepte para outro anti-TNF, sendo que a maioria trocou nos três meses subsequentes à interrupção.

A baixa ocorrência de troca de medicamento biológico encontrada nesse estudo pode estar relacionada ao período de acompanhamento fixo de 365 dias. Esse período pode ter sido insuficiente para que o início do segundo tratamento fosse identificado. Ressalta-se que, para iniciar um novo tratamento, o paciente deve fazer

outra solicitação de medicamento ao SUS/MG e aguardar novamente o trâmite administrativo para que o novo medicamento seja fornecido.

Nesse estudo, foi encontrado que 27,4% dos pacientes que interromperam a terapia biológica reiniciaram o uso do mesmo medicamento após um intervalo de 60 dias. Chastek *et al.* (2012) encontraram valor de retratamento superior, de 44,3%, entre pacientes com AP e intervalo igual, de 60 dias, como critério de descontinuidade. Bonafede *et al.* (2012) encontraram que, dentre os pacientes que descontinuaram a terapia por intervalo superior a 45 dias, 40% dos pacientes em uso de adalimumabe e etanercepte para o tratamento da AR, AP e EA reiniciaram o tratamento com o biológico inicial. Os valores de retratamento superiores desse último podem também estar associados ao menor intervalo de tempo, de 45 dias, para se considerar interrupção de tratamento.

Yeaw *et al.* encontraram também alta taxa de retratamento (53%), sendo significativamente maior para os pacientes em uso de etanercepte quando comparados aos pacientes em uso de adalimumabe. Assim como o estudo de Bonafede *et al.*, essa frequência maior de retratamento pode estar relacionada ao menor intervalo de interrupção de tratamento para que a descontinuidade fosse considerada, de 45 dias.

O uso de banco de dados administrativos possui limitações importantes. Primeiramente, a mensuração da adesão foi realizada por meio de um método indireto. O registro do fornecimento do medicamento não indica indubitavelmente que o paciente o utilizou, mas que o medicamento ficou disponível para uso durante determinado período. Entretanto, para continuar recebendo seu medicamento, o paciente deveria levar, a cada três meses, nova receita e novo laudo de solicitação preenchido pelo médico assistente. Dessa forma, presume-se um acompanhamento do tratamento do paciente por profissional com consequente uso do medicamento. Apesar do fornecimento de medicamento ser um evento que não garante o consumo e o primeiro evento estar mais distante da adesão, justifica-se a escolha pelo acompanhamento que se tem do paciente pelo serviço de saúde.

Ademais, não foram investigados quaisquer resultados na saúde decorrentes dessa utilização como também não se têm disponíveis as razões de não adesão ou descontinuidade de tratamento. Dessa forma, esse estudo não reflete efetividade clínica mas pode ser usado como *proxy* de adesão e persistência ao tratamento.

Além disso, foram utilizados dados secundários, que estão sujeitos a erros de digitação e possui variáveis limitadas. O objetivo dos registros é de autorização/ressarcimento do sistema de saúde e não de coleta de dados para estudos clínico-epidemiológicos. Embora tenha sido utilizada a regressão multivariada, características relacionadas ao paciente e à doença, como índice de atividade da doença e perda de capacidade funcional, que podem contribuir para a não adesão e a descontinuidade do tratamento não foram avaliadas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo contribui para o conhecimento acerca do uso dos medicamentos biológicos no Sistema Único de Saúde de Minas Gerais. Foi conhecido o perfil dos pacientes em uso desses medicamentos na artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante.

A não adesão ao tratamento com medicamentos biológicos encontrada nesse estudo foi relativamente alta, assim como também é apontada em estudos de outros países. Por outro lado, a não persistência foi menor quando comparada com os demais estudos. Dessa forma, sugere-se que a adesão à terapia poderia ser melhorada.

Embora a não adesão tenha sido associada com características sociodemográficas, à doença e ao medicamento, outros estudos devem ser realizados de forma a ampliar as variáveis observadas. Isso porque os mecanismos associados a esse evento são complexos e podem não estar associados apenas a essas características.

O acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes pelos farmacêuticos nas farmácias em que esses medicamentos são fornecidos pode representar uma forma de aprimorar a qualidade do uso do medicamento, além de auxiliar na identificação de potenciais efeitos adversos.

Outros estudos também devem ser realizados para se conhecer os motivos de descontinuidade e de troca da terapia dessa população objetivando subsidiar o desenvolvimento de ações que visem ao maior benefício do tratamento.

O entendimento de fatores relacionados à não adesão e à não persistência com os biológicos nas doenças reumáticas é necessário como primeiro passo para intervenções efetivas com o intuito de aumentar os comportamentos de adesão e a continuidade de tratamento e diminuir o risco de respostas terapêuticas inadequadas nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AALTONEN, K. J. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, jan. 2012.

ALETAHA, D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, set. 2010.

ALONSO-RUIZ, A. *et al.* Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 9, n. 52, 2008. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/9/52>. Acesso em: 24 fev. 2014.

ARENDS, S. *et al.* Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 13, R94, 2011.

ARNETT, F. C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 31, n. 3, p. 315-324, mar. 1988.

ARTURI, P. *et al.* Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. **Clinical Rheumatology**, v. 32, p. 1007-1015, 2013.

BAKLAND, G.; NOSSENT, H. C. Epidemiology of Spondyloarthritis: a review. **Current Rheumatology Reports**, v. 15, n. 9, art. 351, 2013.

BALINT, G. P.; BALINT, P. V. Felty's syndrome. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 18, n. 5, p. 631-645, 2004.

BART, J. F. *et al.* Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. **The Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 10, p. 2164-2170, 2009.

BLUM, M. A.; KOO, D.; DOSHI, J. A. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. **Clinical therapeutics**, v. 33, n. 7, p. 901-913, 2011.

BONAFEDE, M. *et al.* Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. **Advances in therapy**, v. 29, n. 8, p. 664-674, ago. 2012.

BONOLO, P. F.; GOMES, R. R. F. M.; GUIMARÃES, M. D. C. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p. 261-278, 2007.

BORAH, B. J. *et al.* Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 6, p. 1365-1377, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.318, de 23 de julho de 2002. Regulamenta o Programa de Medicamentos Excepcionais e determina critérios para a dispensação dos medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 jul. 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS n. 865, de 05 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 nov. 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose, Brasil 2007-2015**. Brasília, out. 2006a. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=927&Itemid=423. Acesso em: 4 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 30 out. 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE n. 66, de 6 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 nov. 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 30 nov. 2009. Seção 1, p. 725.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Consulta Pública n. 2, de 16 de maio de 2012. Minuta de Portaria que aprova, na forma do Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Espondilite anquilosante. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 maio 2012. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS n. 284, de 21 de março de 2013. Inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, e Próteses e Materiais Especiais. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 21 mar. 2013a. Seção 1, p. 33.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 28 jun. 2013b. Seção 1, p. 13.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Consulta Pública n. 2, de 4 de fevereiro de 2014. Minuta de Portaria que aprova, na forma do Anexo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriásica. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 5 fev. 2014. Seção 1, p. 31-37.

BRAUN, J.; SIEPER, J. Ankylosing Spondylitis. **Lancet**, v. 369, p.1379-1390, 2007.

BRAUN, J. *et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, p. 896–904, 2011.

BRENNAN, F. M.; McINNES, I. B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 11, p. 3537-3545, nov. 2008.

CAMPOS NETO, O. H. *et al.* Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, p. 784-790, 2012.

CANTINI, F. *et al.* Psoriatic arthritis: a systematic review. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 13, p. 300–317, 2010.

CARMONA, L. *et al.* Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. **Arthritis Research & Therapy**, v. 8, n. 3, 2006.

CARNEIRO, S. *et al.* Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 3, p. 227-241, 2013.

CHASTEK, B. *et al.* Etanercept and adalimumab treatment patterns in psoriatic arthritis patients enrolled in a commercial health plan. **Advances in Therapy**, v. 29, n. 8, p. 691–697, 2012.

CHATZIDIONYSIOU, K. *et al.* Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 15 jan. 2014.

CHEN, J.; LIU, C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, 2005.

CLAXTON, A. J.; CRAMER, J.; PIERCE, C. A Systematic Review of the Associations Between Dose Regimens and Medication Compliance. **Clinical Therapeutics**, v. 23, n. 8, 2001.

COMISSÃO INTERGESTORES BIPARTITE DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO ESTADO DE MINAS GERAIS (CIB - SUS/MG). **Deliberação CIB-SUS/MG n. 978**, de 16 de novembro de 2011. Aprova o ajuste do Plano Diretor de Regionalização /PDR-MG 2011 e diretrizes para o ajuste em 2013.

CONTRERAS-YÁÑEZ, I. *et al.* Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 340, n. 4, out. 2010.

COOKE, C. E.; LEE, H. Y.; XING, S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: A Retrospective Claims Analysis. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 20, n. 1, jan. 2014.

CRAMER, J. A. *et al.* Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. **Value in Health**, v. 11, n. 1, 2008.

CURKENDALL, S. *et al.* Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? **Arthritis & Rheumatism**, v. 59, n. 10, p. 1519-1526, out. 2008.

DE KLERK, E.; VAN DER LINDEN, S. J. Compliance monitoring of NSAID drug therapy in ankylosing spondylitis, experiences with an electronic monitoring device. **British Journal of Rheumatology**, v. 35, p. 60-65, 1996.

DE KLERK, E. *et al.* Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. **The Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 44-54, jan. 2003.

DEZII, C. M. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. **Managed Care**, v. 10, n. 2, p. 42-45, fev. 2001. Disponível em: <http://www.managedcaremag.com/linkout/2001/2/42>. Acesso em: 14 fev. 2014.

DHIR, V.; AGGARWAL; A. Psoriatic arthritis: a critical review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 44, p. 141-148, 2013.

DU PAN, S. M. *et al.* Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)**, v. 61, n. 5, p. 560-568, 2009.

DUCLOS, M. *et al.* Retention Rates of Tumor Necrosis Factor Blockers in Daily Practice in 770 Rheumatic Patients. **The Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 12, dez. 2006.

DUNBAR-JACOB, J. *et al.* Factors Associated With Attrition of African Americans During the Recruitment Phase of a Clinical Trial Examining Adherence Among Individuals With Rheumatoid. **Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)**, v. 51, n. 3, p. 422-428, 15 jun. 2004.

FÉNIX-CABALLERO, S. *et al.* Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 38, n. 4, p. 286-293, 2013.

FERNÁNDEZ-NEBRO, A. *et al.* Effectiveness, Predictive Response Factors, and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Therapies in Anti-TNF-Naïve Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 34, n. 12, p. 2334-2342, 2007.

FIDDER, H. H. *et al.* Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: Results of a systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 27, p. 4344-4350, 21 jul. 2013.

FIRESTEIN, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 423, p. 356-361, 15 maio 2003.

FLENDRIE, M. *et al.* Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, supl. II, p. ii30–ii33, 2003.

GALLINARO, A. L. *et al.* Espondiloartrites: análise de uma série Brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-Americana (estudo RESPONDIA) . **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 581-589, 2010.

GLINTBORG, B. *et al.* Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 11, p. 2002–2008, 2010.

GLINTBORG, B. *et al.* Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 2, p. 382–390, fev. 2011.

GÓMEZ-REINO, J. J. *et al.* Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, p. 382-385, 2012.

GOSSEC, L. *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, p. 4–12, 2012.

GRIJALVA, C. G. *et al.* Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. **Medical care**, v. 45, n. 10, supl. 2, out. 2007.

HALPERN, M.T. *et al.* Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. **Hypertension**, v. 47, p. 1039-1048, 2006.

HARLEY, C. R.; FRYTAK, J. R.; TANDON, N. Treatment Compliance and Dosage Administration Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Infliximab, Etanercept or Methotrexate. **The American Journal of Managed Care**, v. 9, n. 6, p. S136-S143, out. 2003.

HEIBERG, M. S. *et al.* The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 59, n. 2, p. 234-240, 15 fev. 2008.

HO, P. M.; BRYSON, C. L.; RUMSFELD, J. S. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. **Circulation**, v. 119, p. 3028-3035, 2009.

HUYNH, T. K. *et al.* Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. **Patient Preference and Adherence**, v. 8, p. 93–99, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Sinopse do Centro Demográfico 2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=31>. Acesso em: 6 jan. 2014.

KARLSSON, J. A. *et al.* Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. **Rheumatology**, v. 47, p. 507–513, 2008.

KIEVIT, W. *et al.* The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, p. 1229–1234, 2008.

KRISTENSEN, L. E. *et al.* Presence of Peripheral Arthritis and Male Sex Predicting Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Ankylosing Spondylitis: An Observational Prospective Cohort Study From the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 10, p. 1362–1369, out. 2010.

KUKAR, M.; PETRYNA, O.; EFTHIMIOU, P. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. **Biologics: Targets & Therapy**, v. 3, p. 443-457, 2009.

LESLIE, S. *et al.* Calculating medication compliance, adherence and persistence in administrative pharmacy claims databases. **Pharmaceutical Programming**, v. 1, n. 1, p. 13-19, 2008.

LEVALAMPI, T. *et al.* Etanercept and adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons leading to discontinuation of the treatment. **Rheumatology international**, v. 28, p. 261–269, 2008.

LI, P. *et al.* Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. **Value in Health**, v. 13, n. 6, p. 805-812, 2010.

LIM, L. L.; FRAUNFELDER, F. W.; ROSENBAUM, J. T. Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? A Registry-Based Study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, n. 10, p. 3248–3252, out. 2007.

MacGREGOR, A. J. *et al.* Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. **Arthritis & Rheumatism**, v. 43, n. 1, p. 30–37, jan. 2000.

MACHADO, M. A. A. *et al.* Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. **Rheumatology international**, v. 33, p. 2199–2213, 2013.

MALOTTKI, K. *et al.* Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, v. 15, n. 14, mar. 2011.

MARQUES-NETO, J. F. *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 33, n. 5, p. 169-173, 1993.

MEASE, P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 25, p. 287–296, 2013.

MOK, C. C. *et al.* Factors associated with withdrawal of the anti-TNF α biologics in the treatment of rheumatic diseases: data from the Hong Kong Biologics Registry. **International Journal of Rheumatic Diseases**, 30 dez. 2013.

MOTA, L. M. H. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.

MOTA, L. M. H. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 152-174, 2012.

NAU, D. P. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. [2011 ou 2012]. Disponível em: <http://www.pqaalliance.org/images/uploads/files/PQA%20PDC%20vs%20%20MPR.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2013.

NARVAÉZ, J. *et al.* Biological agents in the management of Felty's Syndrome: a systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 41, n. 5, p. 658-668, abr. 2012.

NEOVIUS, M. *et al.* Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 0, p. 1–7, 2013.

OGALE, S.; HITRAYA, E.; HENK, H. J. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, vol. 12, n. 204, 2011. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/204>. Acesso em: 23 nov. 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, 2003. Disponível em: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1. Acesso em: 22 fev. 2014.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497, ago. 2005.

PACCOU, J. *et al.* Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. **Rheumatology**, v. 50, p. 714-720, 2011.

PASMA, A. *et al.* Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 43, p. 18–28, 2013.

PAVELKA, K. *et al.* Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 27, p. 958-963, 2009.

PATERSON, D. L. *et al.* Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, p. 21-30, 2000.

PETERSON, A. M. *et al.* A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. **Value in Health**, v. 10, n. 1, 2007.

PUNZI, L. *et al.* Treatment Patterns of Anti-TNF Agents in Italy: an observational study. **Reumatismo**, v. 63, n. 1, p. 18-28, 2011.

RUDWALEIT, M. *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, p. 770–776, 2009a.

RUDWALEIT, M. *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, p. 777–783, 2009b.

RUDWALEIT, M. *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, p. 25–31, 2011.

SAAD, A. A. *et al.* Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Research & Therapy**, v. 11, n. 2, R52, 2009.

SALAFFI, F. *et al.* The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 7, mar. 2009.

SAMPAIO-BARROS, P. D. *et al.* Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica: Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão, **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n.4, p. 233-242, jul/ago, 2007.

SAMPAIO-BARROS, P. D. *et al.* Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 3, p. 242-257, 2013.

SCOTT, D. L. Biologics-Based Therapy for the Treatment of Rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 91, n. 1, p. 30-43, jan. 2012.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 376, p. 1094-1108, 25 set. 2010.

SCRIVO, R. *et al.* Switching between TNF α antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. **Reumatismo**, v. 61, n. 2, p. 107-117, 2009.

SENNA, E. R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SIKKA, R.; XIA, F.; AUBERT, R. E. Estimating Medication Persistency Using Administrative Claims Data. **The American journal of managed care**, v. 11, p. 449-457, 2005.

SINGH, J. A. *et al.* Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, art. CD007848, 2009.

SINGH, J. A. *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, art. CD008794, 2011.

SINGH, J. A. *et al.* 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 5, p. 625–639, maio 2012.

SMITH, J. A.; MARKER-HERMANN, E.; COLBERT, R. A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 20, n. 3, p. 571–591, 2006.

SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 25 out. 2013.

STEINER, J. F.; PROCHAZKA, A. V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. **Journal of clinical epidemiology**, v. 50, n. 1, p. 105-116, 1997.

TAK, P. P.; KALDEN, J. R. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. **Arthritis Research & Therapy**, v. 13, supl. 1, S5, 2011.

TANG, B. *et al.* Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical therapeutics**, v. 30, n. 7, p. 1375-1384, 2008.

TAYLOR, W. *et al.* Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: Development of New Criteria From a Large International Study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2665–2673, ago. 2006.

TITTON, D.C. *et al.* Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. **Revista Brasileira de Reumatologia** [online], São Paulo, v. 51, n. 2, p. 152-160, 2011.

TORIGOE, D. Y.; LAURINDO, I. M. M. Artrite Reumatóide e Doenças Cardiovasculares. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, supl. 1, p. 60-66, 2006.

TRACEY, D. *et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 117, p. 244-279, 2008.

TUNCAY, R. *et al.* Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology international**, v. 27, p. 743–746, 2007.

VAN DEN BEMT, B. J. F.; ZWIKKER, H. E.; VAN DEN ENDE, C. H. M. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. **Expert Review in Clinical Immunology**, v. 8, n. 4, p. 337–351, 2012.

VAN DER GOES, M. C. *et al.* Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 11, nov. 2010.

VAN DER LINDEN, S.; VALKENBURG, H. A; CATS, A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. **Arthritis & Rheumatism**, v. 27, n. 4, p. 361-368, abr. 1984.

VAN DER LINDEN, S.; VAN DER HEIDE, D. Ankylosing Spondylitis: Clinical Features. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 24, n. 4, p. 663-676, nov. 1998.

VIRKKI, L. M. *et al.* Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis - a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). **Clinical Rheumatology**, v. 30, p. 1447-1454, 2011.

WAIMANN, C. A. *et al.* Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence. **Arthritis & Rheumatism**, v. 65, n. 6, p. 1421–1429, jun. 2013.

WIENS, A. *et al.* Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 203-213, 2012.

WU, E. *et al.* Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 8, p. 2229–2240, 2008.

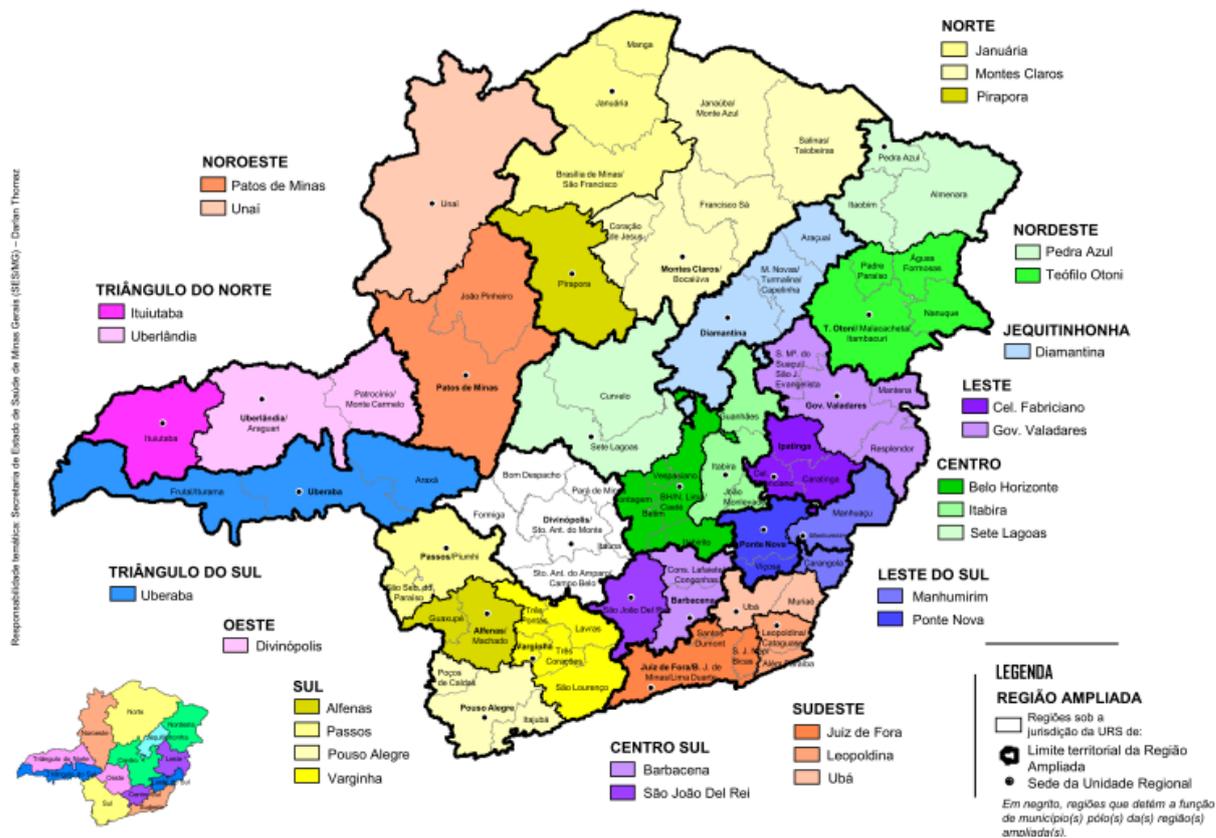
YANG, C. *et al.* Discontinuation of anti-TNF- α therapy in a Chinese cohort of patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 31, p. 1549-1557, 2012.

YEAW, J. *et al.* Treatment Patterns Following Discontinuation of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab in a US Managed Care Sample. **Advances in Therapy**, 7 mar. 2014.

ZINK, A. *et al.* Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, p. 1274–1279, 2005.

ANEXO A – Mapa da distribuição das regiões de saúde em macrorregiões no estado de Minas Gerais

Divisão assistencial da saúde de Minas Gerais: por região e região ampliada (PDR) e administrativa (URS: GRS e SRS)



Fonte: Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais

<http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/page/401-regionalizacao-assistencial-sesmg>

ANEXO B - Relação de Exames para Solicitação de Medicamentos para tratamento da Artrite Reumatoide no SUS/MG



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
DIRETORIA DE MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO

RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E EXAMES PARA ABERTURA DE PROCESSO (ARTRITE REUMATÓIDE)

DOCUMENTOS	
<input type="checkbox"/>	LAUDO DE SOLICITAÇÃO/AValiação E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CPF E CARTEIRA DE IDENTIDADE
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO COMPROVANTE DE RESIDÊNCIA
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE (CNS)
<input type="checkbox"/>	DECLARAÇÃO AUTORIZADORA (PARA TERCEIROS)
<input type="checkbox"/>	RECEITA MÉDICA
<input type="checkbox"/>	TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
<input type="checkbox"/>	RELATÓRIO MÉDICO LEGÍVEL CONSTANDO: <ul style="list-style-type: none"> • DATA • IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE • DIAGNÓSTICO • INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO • CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA DOENÇA • TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES	
<input type="checkbox"/>	LAUDO DE RX DE MÃOS E PUNHOS
<input type="checkbox"/>	VHS
<input type="checkbox"/>	PROTEÍNA "C" REATIVA
<input type="checkbox"/>	FATOR REUMATÓIDE
<input type="checkbox"/>	P/ CICLOSPORINA ACRESCENTAR CREATININA
<input type="checkbox"/>	P/ SULFASSALAZINA ACRESCENTAR HEMOGRAMA E TRANSAMINASES HEPÁTICAS
<input type="checkbox"/>	P/ METOTREXATO ACRESCENTAR TRANSAMINASES HEPÁTICAS, LEUCOGRAMA E PLAQUETAS
<input type="checkbox"/>	P/ LEFLUNOMIDE ACRESCENTAR TRANSAMINASES HEPÁTICAS
DATA _/_/___	LOCAL
_____ NOME LEGÍVEL DO RESPONSÁVEL PELA CONFERÊNCIA	

ANEXO C - Relação de Exames para Solicitação de Medicamentos para tratamento da Artrite Psoriásica no SUS/MG



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
DIRETORIA DE MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO

RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E EXAMES PARA ABERTURA DE PROCESSO
(ARTRITE PSORIÁSICA)

DOCUMENTOS	
<input type="checkbox"/>	LAUDO PARA SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CPF E CARTEIRA DE IDENTIDADE
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO COMPROVANTE DE RESIDÊNCIA
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE (CNS)
<input type="checkbox"/>	DE CLARAÇÃO AUTORIZADORA (PARA TERCEIROS)
<input type="checkbox"/>	RECEITA MÉDICA
<input type="checkbox"/>	TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
<input type="checkbox"/>	RELATÓRIO MÉDICO LEGÍVEL CONSTANDO: <ul style="list-style-type: none"> • DATA • IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE • DIAGNÓSTICO • INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO • CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA DOENÇA • TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES	
<input type="checkbox"/>	LAUDO RADIOGRÁFICO (RX OU EQUIVALENTE) DOCUMENTANDO O ENVOLVIMENTO ARTICULAR PELA PSORÍASE
<input type="checkbox"/>	VHS
<input type="checkbox"/>	PCR
DATA ____/____/____	LOCAL _____
_____ NOME LEGÍVEL DO RESPONSÁVEL PELA CONFERÊNCIA	



ANEXO D - Relação de Exames para Solicitação de Medicamentos para tratamento da Espondilite Anquilosante no SUS/MG



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
DIRETORIA DE MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO

RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E EXAMES PARA ABERTURA DE PROCESSO (ESPONDILITE ANCILOSANTE E SACROILEÍTE)

DOCUMENTOS	
<input type="checkbox"/>	LAUDO PARA SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CPF E CARTEIRA DE IDENTIDADE
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO COMPROVANTE DE RESIDÊNCIA
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE (CNS)
<input type="checkbox"/>	DECLARAÇÃO AUTORIZADORA(PARA TERCEIROS)
<input type="checkbox"/>	RECEITA MÉDICA
<input type="checkbox"/>	TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
<input type="checkbox"/>	RELATÓRIO MÉDICO LEGÍVEL CONSTANDO: <ul style="list-style-type: none"> • DATA • IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE • DIAGNÓSTICO • INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO • CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA DOENÇA • TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES	
<input type="checkbox"/>	LAUDO DE RX DAS ARTICULAÇÕES SACRO-ILÍACAS E COLUNA LOMBAR
<input type="checkbox"/>	HEMOGRAMA
<input type="checkbox"/>	VHS
<input type="checkbox"/>	PROTEÍNA "C" REATIVA
<input type="checkbox"/>	FOSFATASE ALCALINA
DATA _/_/___	LOCAL
_____ NOME LEGÍVEL DO RESPONSÁVEL PELA CONFERÊNCIA	



ANEXO E - Parecer de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

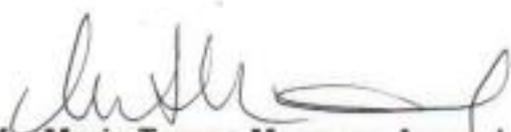
Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

**Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acúrcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 26 de maio de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO F – Comprovante de submissão do artigo à Revista de Saúde Pública


Revista de
Saúde Pública



Informações Gerais

Edição Atual

Busca

Instruções aos Autores

Corpo Editorial

Assinatura

Sites Correlatos

Fale Conosco

Submissão de Artigos

Sair

Consulta Artigos Enviados

Utilize esta tela para consultar os artigos enviados.

Em Avaliação:	Status
5507 - Adesão à terapia biológica em pacientes com...	<div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;">   </div> <p style="margin: 0;">Em avaliação na pré-análise</p>

 Ver
 Reformulação
 Alterar
 Avaliações/Comentários

[Logout](#)
[:: voltar ::](#)

© Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

 Powered by - Periódico Online - MZO Interativa Designed by 

Acesso em: 5 maio 2014.

APÊNDICE – Manuscrito submetido à Revista de Saúde Pública**Adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas
(Adherence to biologic therapy in patients with rheumatic diseases)****RESUMO**

OBJETIVO: Mensurar a não adesão ao tratamento com medicamentos biológicos em pacientes portadores de doenças reumáticas atendidos pelo Sistema Único de Saúde de Minas Gerais, bem como fatores associados a esse evento.

MÉTODOS: Estudo prospectivo não concorrente a partir de dados secundários (registro de fornecimento de medicamentos em farmácias). Foram incluídos pacientes adultos portadores de artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) ou espondilite anquilosante (EA) que iniciaram o tratamento em 2011 com adalimumabe ou etanercepte. A medida de não adesão utilizada foi a proporção de dias cobertos (PDC), sendo considerados não aderentes pacientes que apresentaram $PDC < 0,8$. Utilizou-se a técnica de regressão logística para avaliar a associação entre o evento e os fatores idade, sexo, medicamento, doença e IDH do município de residência. Todas as análises adotaram o nível de significância de 0,05. Foi utilizado o programa estatístico R versão 3.0.1.

RESULTADOS: Foram identificados 1174 pacientes, dos quais 758 (64,6%) foram diagnosticados com AR, 99 (8,4%) com AP e 317 com EA (27,0%). A não adesão foi de 34% no primeiro ano de tratamento. Foram associadas à não adesão ao tratamento, as variáveis idade entre 19-39 anos (comparada a 50-58 anos), sexo feminino, diagnóstico de artrite reumatoide, início de tratamento com etanercepte e ocorrência de troca de medicamento.

CONCLUSÕES: Cerca de um terço dos pacientes não aderiram à terapia biológica. A idade, sexo, diagnóstico, medicamento e ocorrência de troca influenciaram na adesão. Os resultados devem ser considerados com limitações, uma vez que não se avalia a resposta clínica. Entretanto, o conhecimento desses fatores é o primeiro passo para intervenções efetivas com o intuito de melhorar os comportamentos de adesão e diminuir o risco de respostas terapêuticas inadequadas nessa população.

DESCRITORES: Adesão à medicação. Terapia biológica. Doenças reumáticas.

ABSTRACT

OBJETIVE: To examine nonadherence and factors associated with to biological therapy in rheumatic diseases patients cared by National Health System in Minas Gerais State.

METHODS: This was a non-concurrent cohort study from administrative databases (pharmacy records). Cohort was composed of 3 patients groups: rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) who had newly initiated adalimumab or etanercept in 2011. Patient nonadherence were assessed during 1 year after the first dispensing by measuring the proportion of days covered (PDC), and considered nonadherent patients if $PDC < 0.8$. Multivariate logistic regression analyses were conducted adjusting for age, gender, initial biologic, diagnosis and HDI. A 5% significance level was used. The statistical analysis was assisted by R software, version 3.0.1, by the R Foundation for Statistical Computing.

RESULTS: A total of 1174 patients were included being 64,6%, 8,4% and 27,0% in the RA, PsA and AS groups. During first year follow-up, 34% of patients were nonadherent. Factors such as younger age (19-39 years compared to 50-58 years), female gender, diagnosis of RA, early treatment with etanercept and switching of medication were associated to poor adherence to therapy.

CONCLUSIONS: About one-third of patients were nonadherent. Age, sex, diagnosis, drug and switching drug affected nonadherence to biologic therapy. These factors might have limitations since there was no clinical evaluation associated with them. Putting together, the understanding of factors related with adherence to treatment in rheumatic diseases are necessary as a first step to efficient interventions and will contribute to increase treatment continuation, improve adherence behavior and decrease inadequate drug intervention.

DESCRIPTORS: Medication adherence. Biological Therapy. Rheumatic diseases.

INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA) são patologias autoimunes inflamatórias crônicas associadas à destruição e deformidades das articulações. O tratamento dessas doenças reumáticas mudou de forma significativa com o advento da terapia biológica. Esses medicamentos auxiliaram na diminuição do processo inflamatório e inibição do dano estrutural progressivo.⁵ Os primeiros biológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde foram da classe dos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Esses medicamentos são fornecidos de forma gratuita pelo sistema público de saúde brasileiro desde que o paciente atenda aos critérios de inclusão estabelecidos em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Para atingir resultados desejáveis com a terapia anti-TNF, assim como em outras doenças crônicas, a adesão do paciente ao tratamento é fundamental.¹⁰ Diversos fatores podem influenciar a adesão, como fatores socioeconômicos, relacionados à equipe e ao sistema de saúde, à condição, à terapia e ao paciente.²⁹ Nesse estudo pretende-se mensurar a não adesão, bem como identificar possíveis fatores associados.

MÉTODOS

Estudo prospectivo não concorrente (coorte histórica) tendo como fonte de dados os registros de dispensação obtidos no Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH) utilizado pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) para atendimento aos usuários.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes na primeira dispensação com agentes biológicos (adalimumabe e etanercepte) para tratamento de AR, AP e EA pela SES/MG, no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2011. Os critérios de elegibilidade foram: adultos; diagnóstico de AR, AP ou EA (conforme Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua 10ª edição – CID-10: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0 e M06.8; M07.0 e M07.3; M45); e que não tivessem utilizado qualquer biológico nos 365 dias anteriores à data do primeiro registro de dispensação de biológico. Foi considerado que todos os pacientes atendiam aos critérios de diagnóstico do PCDT para AR e

aos critérios estabelecidos em âmbito estadual para EA e AP, considerando que não há PCDT para essas doenças, e que esses são pré-requisitos para que o paciente receba os medicamentos pelo SES/MG.

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide Juvenil (CID-10 M08.0) e Doença de Chron (CID-10 K50.0, K50.1 e K50.8). Pacientes que receberam infliximabe durante o período também foram excluídos, devido à diferença na via de administração, que é intravenosa, e requer aplicação em hospitais ou centros de infusão. Os demais biológicos são de uso subcutâneo, autoaplicáveis, e não necessitam de local diferenciado de aplicação. Outra questão é a quantidade de frascos fornecidos que não corresponde exatamente à dose efetivamente aplicada e nem ao momento da aplicação. Os frascos fornecidos são de 100 mg, não sendo fracionáveis. A dose preconizada no início de tratamento com infliximabe é de 3 mg/kg de peso nas semanas 0, 2 e 6, e após a cada oito semanas.^a Dessa forma, os registros da farmácia apresentavam o número total de frascos fornecidos mas esses dados não eram consistentes para avaliar o uso de cada dose.

Os registros de dispensação foram obtidos no *software* SIGH, que é utilizado na SES/MG e está presente em 26 das 28 regionais de saúde nas quais se divide o estado de Minas Gerais. As regionais de Barbacena e Manhumirim possuem registros manuais e, portanto, os pacientes atendidos nessas localidades foram excluídos.

Para a análise da não adesão, adotou-se a proporção de dias cobertos (PDC) como medida de resultado.²⁰ Essa opção baseou-se nas características do fornecimento de medicamento e agendamento dos pacientes do CEAF em MG. No caso de fornecimento antecipado do medicamento, os dias de antecipação são considerados para o agendamento do próximo atendimento.

A PDC foi calculada somando-se a quantidade de dias em que o paciente ficou em posse do medicamento durante um período fixo de 365 dias. Foram considerados os

^a BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE n. 66, de 6 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide.

períodos de posse tanto com o adalimumabe quanto com o etanercepte para o mesmo paciente, inclusive quando houve troca entre esses biológicos.

As seguintes etapas foram seguidas:^{20,21}

1. Foi determinado o período de seguimento do paciente, que foi definido como os 365 dias subsequentes à data da primeira prescrição do biológico;
2. Dentro do período de acompanhamento, contaram-se os dias em que o paciente foi coberto pelo medicamento baseado na data de atendimento da prescrição e dias de fornecimento. Se a prescrição sobrepuer o abastecimento anterior, em seguida, ajustar a data de início da prescrição como o dia após do fim do abastecimento anterior. Quando ocorreu a troca de medicamento, os dias de posse que sobrepueraram ao abastecimento anterior (do primeiro biológico) não foram contabilizados;
3. Dividiu-se o número de dias em que o paciente foi coberto pelo medicamento, pelo período de seguimento.

Para todas as doenças, foram considerados aderentes os pacientes que tiveram $PDC \geq 0,80$ e não aderentes com $PDC < 0,80$. O ponto de corte de 0,80 é comumente utilizado em estudos de adesão de medicamentos biológicos utilizados no tratamento da AR.^{6,17,21,27}

Os dias de posse com o medicamento foram considerados por meio da quantidade dispensada, tendo como referência as doses preconizadas no PCDT (AR), nos Consensos (AP e EA) e também a quantidade mensal de medicamento autorizada pelo sistema de saúde^b. As apresentações farmacêuticas disponibilizadas pela SES/MG foram: seringas de adalimumabe 40 mg; etanercepte 25 mg e de 50 mg. A dose preconizada para uso do adalimumabe é de 40 mg a cada duas semanas e do etanercepte é de 50 mg semanalmente. Dessa forma, duas seringas de adalimumabe de 40 mg, oito seringas de etanercepte 25 mg ou quatro seringas de etanercepte de 50 mg fornecem 28 dias de posse do medicamento.

^b BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 30 nov. 2009. Seção 1, p. 725.

Foram coletados dados como sexo, idade, tipo de medicamento, diagnóstico, troca de medicamento e índice de desenvolvimento humano (IDH) do município de residência e verificou-se a associação com a não adesão ao tratamento.

Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (AP) e espondilite anquilosante (EA), Brasil e Minas Gerais”, aprovado no COEP da UFMG em 26/05/2011 (Parecer nº ETIC 0069.0.203.000-11).

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de medidas de tendência central para variáveis contínuas e medidas de frequência para as categóricas. As diferenças de proporção foram analisadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. Regressão logística foi utilizada para avaliar o efeito independente das variáveis explicativas comparando os grupos aderentes e não aderentes. Considerou-se, como critério de inclusão das variáveis independentes no modelo inicial, um valor de $p \leq 0,15$ na análise bivariada, com a exclusão sequencial de variáveis sem efeito independente significativo. A estatística de *Hosmer-Lemeshow* foi utilizada para análise de adequação do modelo logístico final. Todas as análises adotaram o nível de significância de 0,05. Os dados foram manipulados utilizando o software *phpMyAdmin*. Foi utilizado o programa estatístico R versão 3.0.1.

RESULTADOS

No ano de 2011, 3529 pacientes receberam, por pelo menos uma vez, os agentes biológicos adalimumabe, etanercepte e/ou infliximabe. Aplicando os critérios de elegibilidade de idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico de AR, AP ou EA, 2967 foram potencialmente elegíveis. Desses, 1280 foram identificados como pacientes em início de tratamento com medicamento biológico, pois não tiveram registro de biológico nos 365 dias anteriores ao primeiro atendimento identificado no ano de 2011. Os pacientes que receberam infliximabe durante o período foram, então, excluídos da amostra ($n = 106$), resultando em uma amostra com 1174 pacientes (Figura 1).

Dos 1174 pacientes, 758 (64,6%) foram diagnosticados com AR, 99 (8,4%) com AP e 317 com EA (27,0%). Os pacientes com AR eram mais velhos que os demais, sendo as medianas das idades de 53, 51 e 40 anos para AR, AP e EA, respectivamente ($p < 0,001$; Tabela 1).

Em relação à distribuição por sexo, a maioria dos pacientes com AR eram mulheres (84,3%), enquanto para AP e EA o sexo feminino correspondeu a 43,4 e 33,4%; respectivamente.

O medicamento adalimumabe foi utilizado no início do tratamento por mais da metade dos pacientes (54,2%; $n=636$). Dentre os pacientes com AR, o adalimumabe foi o medicamento mais usado no início do tratamento quando comparado a etanercepte (56,6% *versus* 43,4%). Nas demais doenças, o percentual de pacientes que iniciou o tratamento com adalimumabe foi semelhante ao etanercepte.

Quando se observa a distribuição dos pacientes entre os diferentes diagnósticos por IDH Municipal, verifica-se que há uma tendência de maior número de pacientes com artrite psoriásica quanto maior o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do município de residência.

A não adesão foi identificada em 399 (34,0%) pacientes. No modelo univariado, verificou-se que há diferença significativa na taxa de adesão quando se avalia sexo, doença, medicamento e troca de biológico ($p < 0,05$; Tabela 2). Comparando-se os sexos, as mulheres apresentaram maior não adesão do que homens (37,2% *versus* 27,5%; $p=0,001$). Os pacientes em início de tratamento com etanercepte também apresentaram maior taxa de não adesão (38,7%) quando comparados aos que iniciaram com adalimumabe (30,0%; $p=0,002$), assim como pacientes que trocaram de medicamento biológico comparados àqueles que não trocaram foram menos aderentes (não adesão de 58,3% *versus* 33,5%; $p=0,015$). Em contrapartida, os pacientes com AP e EA apresentaram menor não adesão quando comparados aos pacientes com AR (não adesão de 21,2% e 28,7%, respectivamente, *versus* 37,9%; $p < 0,05$). A taxa de não adesão foi semelhante quando se comparou as faixas etárias e o IDH do município de residência dos pacientes.

A análise multivariada, por meio de regressão logística (Tabela 3), avaliou a possível associação de fatores como sexo, idade, tipo de medicamento, diagnóstico, troca de medicamento e índice de desenvolvimento humano (IDH) do município de residência com a não adesão. As variáveis idade, sexo, doença, tipo de medicamento e troca de medicamento foram associadas com a não adesão no modelo final ($p < 0,05$).

Pacientes com idade entre 50-58 anos foram mais aderentes (OR=0,68; $p=0,027$) que pacientes na faixa etária de 19-39 anos. Mulheres apresentaram 1,37 vezes mais chance de não aderirem ao tratamento que homens ($p=0,048$). A análise mostrou que os pacientes diagnosticados com AR tiveram mais chance de não aderirem ao tratamento quando comparados com pacientes com artrite psoriásica (OR=0,48; IC 95%: 0,29-0,81) e com espondilite anquilosante (OR=0,71; IC 95%: 0,50-0,99). Quando se avaliou o medicamento no início do tratamento, o uso inicial de etanercepte se relacionou com uma chance maior de não adesão em comparação aos pacientes que iniciaram o uso de adalimumabe (OR=1,57; IC 95%: 1,23-2,01). A troca de medicamento durante o período também se relacionou à maior chance de não adesão à terapia biológica (OR=2,69; IC 95%: 1,17-6,20).

DISCUSSÃO

Esse estudo possibilitou descrever as características dos pacientes que iniciaram o tratamento com medicamentos biológicos, para AR, AP e EA, atendidos pelo SUS/MG em 2011. Também permitiu mensurar a não adesão ao tratamento e identificar possíveis fatores associados esse evento.

As características demográficas dos pacientes foram semelhantes às observadas na literatura.^{5,11,12} Na AR, houve predominância do sexo feminino e idade média superior às demais doenças. Ao contrário, pacientes com EA eram predominantemente homens e mais jovens. Os pacientes com AP não apresentaram predominância de sexo e apresentaram média de idade entre a quarta e quinta década de vidas.

Em relação à distribuição do medicamento, o adalimumabe foi utilizado por mais da metade dos pacientes portadores de AR. Essa maior utilização do adalimumabe

também é encontrada em outros estudos brasileiros.^{28,30} Um estudo sobre demandas por medicamentos via judicial, conduzido em Minas Gerais, relatou que, entre os anos de 1999 e 2009, o adalimumabe foi o medicamento mais prescrito. **Erro! Fonte de referência não encontrada.** O ano de 2006 foi destaque de crescimento da demanda por esse medicamento. O estudo sugere a influência da indústria farmacêutica na maior frequência de prescrição desse medicamento, envolvendo médicos prescritores e escritórios de advocacia.

Analisando a distribuição das doenças, a maioria dos pacientes era portadora de AR, seguida de EA e AP. A maior prevalência de pacientes com EA em comparação com a AP também foi observada por Gallinaro et al¹⁵, que comparou dados de pacientes com espondiloartrites de diversos países ibero-americanos, incluindo o Brasil. Diferentemente, Bakland & Nossent⁴, encontraram que a prevalência de AP é semelhante à da espondilite anquilosante em diversas regiões do mundo na população em geral. A incidência e prevalência da EA podem estar associadas à prevalência do antígeno leucocitário humano (HLA) B-27 na população.

A adesão à terapia biológica encontrada nesse foi baixa, sendo que um terço dos pacientes não aderiram ao tratamento no primeiro ano. Em estudos, que utilizaram dados administrativos, as taxas de não adesão variaram entre 25% e 68%, todos relacionados apenas à AR.^{6,10,16,17,21} Uma grande variação de métodos para cálculo das medidas de adesão foi encontrada, o que gerou alta variabilidade dos resultados. Além disso, os dois biológicos adalimumabe e etanercepte não estão presentes em todos os estudos.

Taxas semelhantes de não adesão foi observada em revisão sistemática que incluiu estudos com pacientes em uso de biológicos anti-TNF no tratamento da AR.¹⁴ O estudo de Li et al²¹ foi o que encontrou maior taxa de não adesão, de 68%, para o etanercepte. Esse achado, segundo os autores, pode estar relacionado com a característica da amostra, de baixo poder aquisitivo.

Diferentes metodologias são encontradas na literatura para avaliação da adesão ao tratamento. Além da utilização de bases de dados administrativos, há também a utilização de questionários, autorrelatos, registros de uso de medicamento, opinião

do médico e uso de dispositivos eletrônicos. Além das diferenças metodológicas, outras dificuldades foram encontradas para se comparar as taxas de adesão, como a não inclusão dos agentes biológicos ou a não discriminação dos resultados por classe de medicamento, tempos diferentes de acompanhamento e diferenças quanto aos critérios de inclusão.

Com isso, apenas os estudos que utilizaram fonte de dados administrativos avaliaram a adesão ao adalimumabe e/ou etanercepte, sendo os resultados semelhantes a esse estudo. Para a AP não foram encontrados estudos que avaliaram a adesão ao tratamento com medicamentos biológicos. Na EA, Arturi et al², utilizando o questionário de adesão em reumatologia, observaram alta taxa de não adesão ao tratamento (74,6%). Porém, foram avaliadas outras classes de medicamentos além dos biológicos, sendo que apenas 35,6% dos pacientes estavam em uso desses medicamentos.

Os fatores associados à não adesão ao tratamento com biológicos encontrados no presente estudo foram: faixa etária de 19-39 anos (comparada à faixa etária de 50-58 anos), sexo feminino, diagnóstico de artrite reumatoide, início de tratamento com etanercepte e troca de medicamento.

O 3º quartil da faixa etária, de 50 a 58 anos, foi mais aderente que o 1º quartil, de 19 a 39 anos. Na literatura, a idade tem relação conflitante com a adesão. O único estudo com biológico que encontrou relação de adesão com a idade foi conduzido por Li et al²¹, sendo encontrada maior adesão na faixa etária de 55-64 anos na AR, semelhante à desse estudo. Entretanto, em outros estudos com não biológicos foi apontada a ocorrência de maior adesão entre os mais velhos, assim como em outros a idade não foi associada de forma significativa ao evento.²⁵

Fidder et al¹⁴, em revisão sistemática de adesão a medicamentos biológicos na AR, encontraram que o sexo feminino foi o fator mais fortemente associado à baixa adesão. Curkendall et al¹⁰ também encontraram associação do sexo feminino à baixa adesão aos biológicos adalimumabe e etanercepte. As razões para a maior adesão entre os homens ainda é desconhecida.³³ Entretanto, em uma revisão sistemática que identificou fatores associados à adesão no tratamento da AR²⁵, o

sexo apresentou associação conflitante. Ressalta-se que essa revisão incluiu estudos que avaliaram tratamento com outros medicamentos além dos biológicos.

Poucos estudos compararam a adesão por agente biológico. Nesse estudo, o etanercepte foi relacionado à menor adesão. Contudo, em outro estudo⁶, o etanercepte foi associado à maior adesão ao tratamento quando comparado ao adalimumabe ($p=0,08$). Na literatura, não são encontradas diferenças de eficácia e segurança entre os dois medicamentos.^{13,22} Revisões sistemáticas demonstraram que o tratamento da AR com etanercepte está associado a um menor número de interrupções por reações adversas quando comparado ao adalimumabe¹, mas foi observada significativa heterogeneidade nas características dos estudos, que fazem com que esse achado seja interpretado com cautela.²⁶

Uma das diferenças entre esses medicamentos é a frequência de administração, sendo o adalimumabe quinzenal e o etanercepte semanal. Regimes de tratamento com menor frequência de doses favorecem a adesão de uma variedade de classes terapêuticas em pacientes portadores de doenças não reumáticas.⁹ Estudo realizado com pacientes em uso de biológicos subcutâneos, incluindo o adalimumabe e etanercepte, apresentou preferência por tratamentos com intervalos mais longos entre as injeções.¹⁹

Comparando-se os diagnósticos, a AR esteve relacionada à menor adesão. Um estudo que avaliou a adesão ao tratamento da EA, tendo a AR como grupo controle² e utilizando como método um questionário de adesão, encontrou que pacientes com AR foram mais aderentes quando comparados aos pacientes com EA. Entretanto, a adesão foi avaliada para diversas classes de medicamentos além dos biológicos. Esses últimos foram utilizados por pouco mais de um terço da população estudada.

Não foram encontrados outros estudos que comparam a adesão à terapia biológica entre as doenças de interesse. Contudo, há estudos que compararam taxas de retenção ao tratamento a partir de análise de sobrevivência que atribuíram ao diagnóstico de AR menor retenção em relação às espondiloartrites AP e EA.^{8,12,18,24} Duclos et al¹² abordam, como uma das justificativas, a influência do TNF na fisiopatologia da doença, sendo que esse fator pode ser mais importante nas

espondiloartrites do que na AR. Também ressalta que uma população mais jovem com menor uso de corticoides e imunossupressivos poderia ter uma tolerância maior à terapia biológica quando comparada à população com AR. Heiberg et al¹⁸ acrescentam que a taxa de retenção ao tratamento com anti-TNF pode ser, ainda, influenciada pela disponibilidade de tratamentos alternativos. Para a EA, a terapia biológica é o único tratamento efetivo recomendado para pacientes com doença axial que falharam com o uso de antiinflamatórios não esteroidais.

Nesse estudo, a troca foi associada à menor adesão ao tratamento. Ressalta-se que a não adesão foi medida durante um período fixo, que incluiu os dois tratamentos. Sendo assim, a não adesão pode estar relacionada ao primeiro tratamento, ao segundo, a ambos ou ainda ao período em que o paciente ficou aguardando o trâmite administrativo de uma nova solicitação de medicamento.

O uso de banco de dados administrativos possui limitações importantes. A mensuração da adesão foi realizada por meio de um método indireto. O registro do fornecimento do medicamento não indica indubitavelmente que o paciente o utilizou, mas que o medicamento ficou disponível para uso durante determinado período. Também não foram investigados quaisquer resultados na saúde decorrentes dessa utilização nem as razões de não adesão. Dessa forma, esse estudo não reflete efetividade clínica.

Além disso, foram utilizados dados secundários. O objetivo dos registros é de autorização/ressarcimento do sistema de saúde e não de coleta de dados para estudos clínico-epidemiológicos. Embora tenha sido utilizada a regressão multivariada, fatores relacionados ao paciente e à condição, como crenças e expectativas dos pacientes, gravidade dos sintomas, índices de atividade da doença e perda de capacidade, que podem contribuir para a não adesão ao tratamento não foram avaliados.

O entendimento de fatores relacionados à adesão com os biológicos nas doenças reumáticas é necessário como primeiro passo para intervenções efetivas com o intuito de aumentar os comportamentos de adesão e diminuir o risco de respostas terapêuticas inadequadas nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30275. DOI: 10.1371/journal.pone.0030275
2. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazzo E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA et al. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1007-15. DOI: 10.1007/s10067-013-2221-7
3. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94. DOI: 10.1186/ar3369
4. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1.
5. Bonafede M, Fox KM, Watson C, Princic N, Gandra SR. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. *Adv Ther*. 2012;29(8):664-74. DOI: 10.1007/s12325-012-0037-5.
6. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1365-77. DOI: 10.1185/03007990902896386.
7. Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MA, Ferré F, Barbosa FL, Cherchiglia ML, Andrade EI. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2012;46(5):784-90. DOI: 10.1590/S0034-89102012000500004
8. Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72. DOI: 10.1186/ar1941
9. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296-310.
10. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1519-26. DOI: 10.1002/art.24114

11. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):141-8. DOI: 10.1007/s12016-012-8302-6
12. Duclos M, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Dougados M. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2433-8.
13. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(4):286-93. DOI: 10.1111/jcpt.12045
14. Fidder HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG. Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(27):4344-50. DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4344.
15. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PDS, Gonçalves CR. Espondiloartrites: Análise de uma série brasileira comparada a uma grande casuística ibero-americana (estudo RESPONDIA). *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(5):581-89.
16. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2007;45(10 Supl 2):S66-76.
17. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care*. 2003;9(6 Suppl):S136-43.
18. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):234-40. DOI: 10.1002/art.23333
19. Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, Madsen OR. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:93-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S55156>. DOI: 10.2147/PPA.S55156.
20. Leslie RC, Gwadry-Sridhar F, Thiebaud P, Patel BV. Calculating medication compliance, adherence and persistence in administrative pharmacy claims databases. *Pharm Programming*. 2008(1);1;13-19. DOI: 10.1179/175709208X334614

21. Li P, Blum MA, Von Feldt J, Hennessy S, Doshi JA. Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. *Value Health*. 2010;13(6):805-12. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00764.x.
22. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2199-213. DOI: 10.1007/s00296-013-2772-6
23. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):287-96. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835fd8d5
24. Mok CC, Chan KY, Lee KL, Tam LS, Lee KW. Factors associated with withdrawal of the anti-TNF α biologics in the treatment of rheumatic diseases: data from the Hong Kong Biologics Registry. *Int J Rheum Dis*. 2013 Dec 30. DOI: 10.1111/1756-185X.12264
25. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):18-28. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.001
26. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2
27. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2008;30(7):1375-84.
28. Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HMS, Ranza R et al. Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152-60.
29. World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. Disponível em: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1.
30. Wiens A, Grochocki MC, Pontarolli DRS, Venson R, Correr CJ, Pontarolo R. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*, 2012;52(2):203-13.

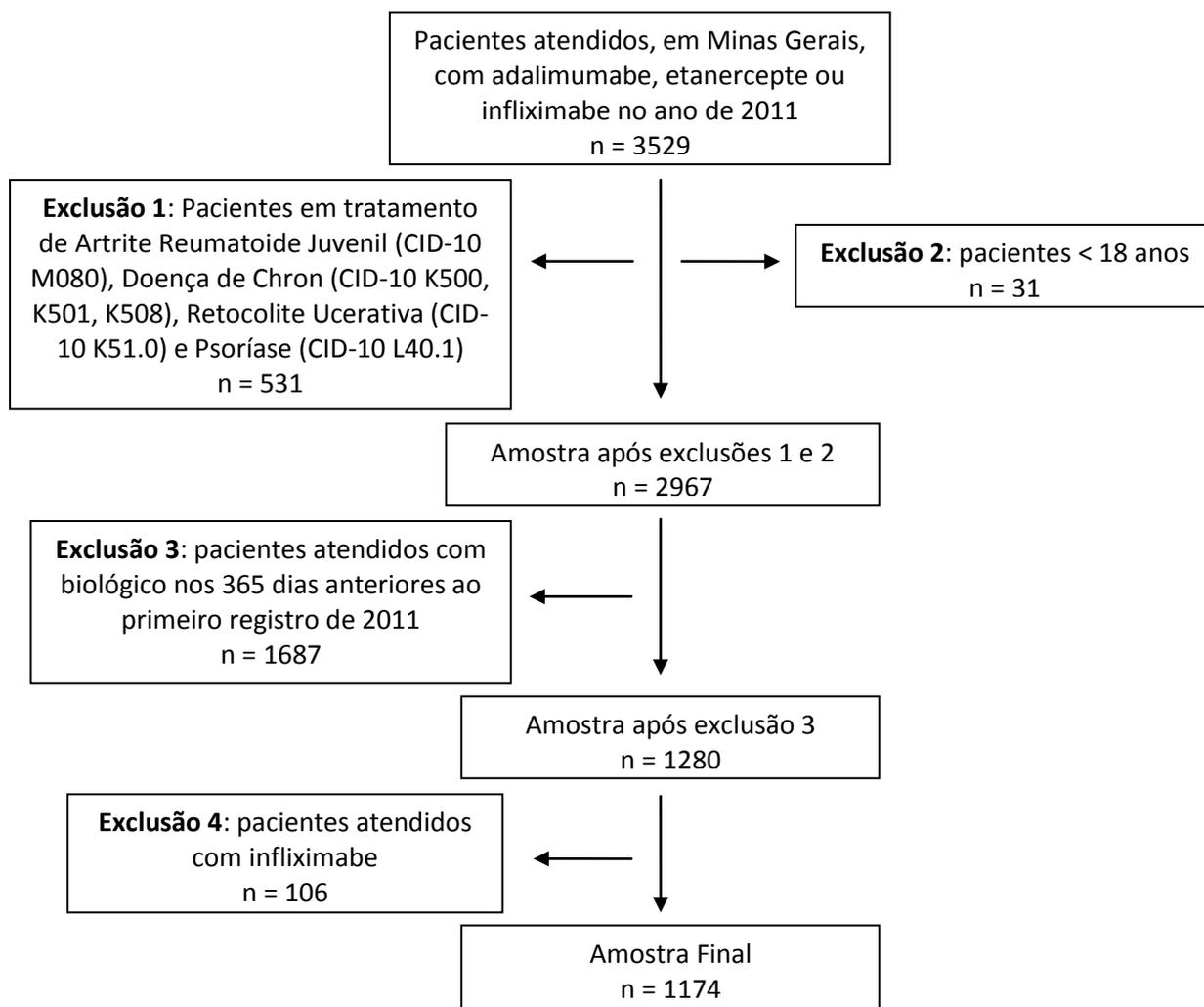


Figura 1. Número de pacientes incluídos e excluídos no banco de dados

Tabela 1. Características dos pacientes que iniciaram o uso de agentes biológicos no ano de 2011 por diagnóstico, SUS/MG

Característica	Número de pacientes (%)			Total	Valor-p
	Artrite Reumatoide	Artrite Psoriásica	Espondilite Anquilosante		
Total	758 (64,6)	99 (8,4)	317 (27,0)	1174	-
Idade (anos)					
média±DP	52,2±13,3	49,8±14,2	41,0±11,4	49,0±13,8	<0,001 ^a
Mediana	53,0	51,0	40,0	49,5	
Sexo					
Feminino	639 (84,3)	43 (43,4)	106 (33,4)	788 (67,1)	<0,001 ^b
Masculino	119 (15,7)	56 (56,6)	211 (66,6)	386 (32,9)	
Medicamento					
Adalimumabe	429 (56,6)	49 (49,5)	158 (49,8)	636 (54,2)	0,080 ^b
Etanercepte	329 (43,4)	50 (50,5)	159 (50,2)	538 (45,8)	
IDH-M					
[0.587,0.713]	183 (24,1)	17 (17,2)	99 (31,2)	299 (25,5)	0,019 ^b
(0.713,0.756]	205 (27,0)	23 (23,2)	64 (20,2)	292 (24,9)	
(0.756,0.778]	193 (25,5)	27 (27,3)	83 (26,2)	303 (25,8)	
(0.778,0.813]	177 (23,4)	32 (32,3)	71 (22,4)	280 (23,9)	

^aTeste de Kruskal-Wallis^bTeste Qui-quadrado

Tabela 2. Análise univariada da associação de variáveis selecionadas e não adesão ao tratamento com medicamentos biológicos - Minas Gerais, 2011-2012

Variável	Não Aderentes (PDC<0,8)				
	n	%	OR bruta	I.C. - 95%	Valor-p
Total (n=1174)	399	34,0	-	-	-
Idade					
1º quartil (19-39 anos) (n=313)	107	34,2	1,00	-	-
2º quartil (40-49 anos) (n=274)	95	34,7	1,02	0,73-1,44	0,902
3º quartil (50-58 anos) (n=304)	91	29,9	0,82	0,59-1,15	0,259
4º quartil (59-90 anos) (n=283)	106	37,5	1,15	0,82-1,61	0,406
Sexo					
Masculino (n=386)	106	27,5	1,00	-	-
Feminino (n=788)	293	37,2	1,56	1,20-2,04	0,001*
Doença					
AR (n=758)	287	37,9	1,00	-	-
AP (n=99)	21	21,2	0,44	0,27-0,73	0,001*
EA (n=99)	91	28,7	0,66	0,50-0,88	0,004*
Medicamento					
Adalimumabe (n=636)	191	30,0	1,00	-	-
Etanercepte (n=538)	208	38,7	1,47	1,15-1,87	0,002*
Troca					
Não (n=1150)	385	33,5	1,00	-	-
Sim (n=24)	14	58,3	2,78	1,22-6,32	0,015*
IDH-M					
[0.587,0.756] (n=591)	200	33,8	1,00	-	-
(0.756,0.813] (n=583)	199	34,1	1,01	0,80-1,29	0,916

*Valor p<0,05

Tabela 3. Modelo de regressão logística para análise da não adesão ao tratamento de doenças reumatológicas com biológicos em pacientes no início do tratamento - Minas Gerais, 2011-2012

Variável	OR	I.C. - 95%	Valor-p
Idade			
1º quartil (19-39 anos) (n=313)	1,00	-	-
2º quartil (40-49 anos) (n=274)	0,89	0,62-1,26	0,505
3º quartil (50-58 anos) (n=304)	0,68	0,47-0,96	0,027 *
4º quartil (59-90 anos) (n=283)	0,87	0,61-1,26	0,470
Sexo			
Masculino (n=386)	1,00	-	-
Feminino (n=788)	1,37	1,01-1,87	0,048 *
Doença			
AR (n=758)	1,00	-	-
AP (n=99)	0,48	0,29-0,81	0,006 *
EA (n=317)	0,71	0,50-0,99	0,045 *
Medicamento no início do tto			
Adalimumabe (n=637)	1,00	-	-
Etanercepte (n=539)	1,57	1,23-2,01	<0,001 *
Troca			
Não	1,00	-	-
Sim	2,69	1,17-6,20	0,020 *

*Valor p<0,05

Hosmer-Lemeshow: p=0,959